Nº A 08644

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES NATURELLES

présentée

A L'UNIVERSITE PARIS VI

par

CHARLES HANTZ

pour obtenir

le grade de Docteur Es-Sciences

—

APPRENTISSAGE D'UN COMPORTEMENT DE REGULATION DE L'AMBIANCE RESPIRATOIRE CHEZ LE RAT MALE

—

Soutenue le 3 Juillet 1973

devant la Commission d'Examen :

Mme	ALBE-FESSARD	Président
MM	BUSER	Examinateurs
	GALIFRET	
	LE MAGNEN	

N° A 08644

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES NATURELLES

présentée

A L'UNIVERSITE PARIS VI

par

CHARLES HANTZ

pour obtenir

le grade de Docteur Es-Sciences

—

APPRENTISSAGE D'UN COMPORTEMENT DE REGULATION DE L'AMBIANCE RESPIRATOIRE CHEZ LE RAT MALE

—

Soutenue le 3 Juillet 1973

devant la Commission d'Examen :

Mme ALBE-FESSARD — Président

MM BUSER, GALIFRET, LE MAGNEN — Examinateurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

- A Madame le Professeur ALBE-FESSARD

mes plus vifs remerciements pour l'intérêt qu'elle a bien voulu porter à mon travail. Je suis très honoré qu'elle ait accepté de présider mon jury de thèse

- A Monsieur le Professeur BUSER

mes sincères remerciements pour avoir accepté de s'intéresser à ma thèse et faire partie de mon jury.

- A Monsieur le Professeur GALIFRET

dont j'admire la culture. Ma gratitude pour les conseils efficaces qu'il m'a prodigués, et pour le soin avec lequel il a favorisé la mise au point définitive du texte.

- A Monsieur LE MAGNEN, Directeur de Recherche au C.N.R.S.

je lui suis très reconnaissant de m'avoir inspiré un sujet aussi passionnant. C'est avec une grande bienveillance qu'il a soutenu mes efforts de son grand savoir et de son expérience.
Au sein de son laboratoire, je suis particulièrement redevable à Monsieur Mac LEOD de ses conseils éclairés, prodigués sans relâche et qui m'ont permis de mener à bien mon travail. Je le remercie pour la cordialité avec laquelle il m'a reçu dans une équipe où je ne saurais oublier Monsieur DUGAS DU VILLARS, témoin et confident de mes premiers déboires.

Je tiens aussi à adresser mes remerciements à

- Monsieur DEJOURS, qui m'a fait bénéficier de ses précieux conseils, ainsi qu'à ses collaborateurs Monsieur BOUVEROT et Monsieur LEITNER

Je remercie également

- Monsieur DELACOUR pour les suggestions fort utiles qu'il m'a prodigués au début de mon travail.

- A Monsieur le Vétérinaire Biologiste Général COURTADE
Inspecteur du Corps des Vétérinaires Biologistes des Armées

Hommage respectueux.

- A Monsieur l'Ingénieur en Chef RICAUD, Directeur de la S.E.B.C.

a qui je dois d'avoir pu réaliser cette thèse dans le laboratoire de Physiologie de son établissement.
Mes sincères remerciements.

- Ma reconnaissance va également à Monsieur l'Ingénieur en Chef LEBLANC, pour les renseignements et les facilités qu'il m'a apportés.

- Je remercie particulièrement Monsieur l'Ingénieur d'Armement MOREAU, à qui je dois la conception et la réalisation du premier appareillage, pour lequel il a bien voulu consacrer une grande partie de son temps.

- Je voudrais remercier spécialement tous mes amis du service de Physiologie, Monsieur BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE, Mademoiselle MOREL, Monsieur TROUILLER, pour le concours qu'ils m'ont apporté. Je remercie également Monsieur GOURVES, mon collaborateur direct qui, tout au long de l'expérimentation animale en a partagé avec moi toutes les vicissitudes.

- A tout le personnel de mon service qui, de près ou de loin, a su m'apporter une précieuse aide technique.

- Enfin à Madame HERCULE et au Secrétariat pour leur travail de dactylographie.

- T A B L E D E S M A T I E R E S -

Chapitre I — Introduction — p. 1

Chapitre II — Technique

I Mesure des délais de survie du rat en hypoxie — p. 6

II Appareillage — p. 10

Chapitre III — Apprentissage d'une réponse instrumentale d'échappement à l'hypoxie et son utilisation pour la régulation de $F_{I_{O2}}$

I Essais préliminaires — p. 25

II Réponses à des hypoxies en créneaux — p. 28

III Réponses à des hypoxies en dents de scie — p. 42

IV Conclusion — p. 57

V Correspondance entre $F_{I_{O2}}$ et pourcentage de saturation sanguine en oxygène — p. 57

Chapitre IV — Mécanismes impliqués dans ce type particulier de conditionnement

I Matériel et méthodes — p. 61

II Animaux — p. 65

III Résultats

A - Dénervation sino-carotidienne — p. 68

B - Conditionnement — p. 71

IV Discussion

A - Conséquences de la dénervation sur le plan neurovégétatif — p. 77

B - Conséquences de la dénervation sur le plan comportemental — p. 82

C - Interprétation et hypothèse — p. 83

Chapitre V — Conclusion — p. 85

Résumé — p. 91

Bibliographie — p. 98

Chapitre I. Introduction

On sait que l'organisme des êtres vivants maintient l'homéostasie du "milieu intérieur" en dépit des variations du milieu extérieur (CLAUDE BERNARD 1878) grâce à des mécanismes neuro végétatifs internes (CANNON 1929) ou par le jeu de comportements régulateurs. C'est ainsi que, par exemple, les régulations de l'équilibre alimentaire ou hydrominéral sont dépendants à la fois de mécanismes de contrôle endocrinien des dépenses, réserves et excrétions et de ceux qui assurent la régulation des apports alimentaires et hydriques.

SKINNER (1938) est à l'origine de l'utilisation du conditionnement dit opérant (RICHELLE 1966) qui permet d'étudier le comportement de l'animal contraint d'ajouter ou de substituer à sa réponse comportementale naturelle une réponse instrumentale définie. La technique du levier-réponse permet, en particulier, d'automatiser la réponse apprise. Suivant le domaine à expérimenter la pression sur le levier délivre un fragment d'aliment ou une certaine quantité d'eau, ou modifie la température ambiante etc.....
En respectant l'intégrité de l'animal on arrive ainsi à intervenir quantitativement sur son comportement, dont il devient possible de mesurer, simultanément, l'efficacité et la régulation.

Hypothèse de LE MAGNEN

Alors qu'un nombre considérable de travaux a ainsi porté sur l'étude quantitative des réponses apprises pour l'aliment, pour l'eau, pour la régulation de la température ambiante, pour l'accès au partenaire sexuel etc..., on est frappé du paradoxe suivant lequel le besoin le plus fondamental de l'organisme pour assurer sa suivie, c'est à dire le besoin en oxygène, n'a pas été jusque là l'objet de recherches sur le plan comportemental, en particulier chez les mammifères. LE MAGNEN a été le premier à émettre l'hypothèse que l'on devait, dans la même perspective sur les relations entre régulations internes et comportementales, pouvoir contraindre une espèce comme le rat à s'approvisionner en oxygène de manière instrumentale (LE MAGNEN et al 1971).

.../...

Rappel historique

En fait si, à la faveur en particulier du développement de l'aéronautique, l'action du manque d'oxygène sur l'organisme est bien connue, tant sur l'homme que sur les animaux (GRANDJEAN, 1948 - STRUMZA, 1962 - VAN LIERE et STICKNEY, 1963 - TUNE, 1964 - LUFT, 1965 - TIMIRAS, 1965) aucune expérimentation n'est parvenue à démontrer clairement qu'un mammifère à vie aérienne, placé en hypoxie, est capable d'apprendre une réponse instrumentale pour obtenir de l'oxygène.

Quelques auteurs parviennent bien à conditionner différentes espèces animales à échapper au moyen d'un levier à des atmosphères chargées en CO_2. C'est ainsi que WEINSTEIN montre que le pigeon peut répondre à des augmentations du CO_2 de l'air inspiré par des coups de bec sur une commande actionnant la diminution du CO_2 de cette atmosphère et à adapter ainsi le rythme de ses réponses au taux de CO_2 (F_{ICO2}) tolérable par son organisme (WEINSTEIN : 1963, 1964 et al. 1967). Le même auteur conditionne aussi la souris à diminuer F_{ICO2} dans une enceinte grâce à un levier-réponse (WEINSTEIN et RILEY 1965 - WEINSTEIN 1966). De son côté VAN SOMMERS apprend au rat à échapper à des F_{ICO2} déterminés par le moyen d'un levier-réponse (VAN SOMMERS : 1963 a). Cependant, lorsque WEINSTEIN (1963) veut provoquer chez le pigeon une réponse instrumentale d'échappement analogue, mais en utilisant l'anoxie à la place du CO_2 comme stimulus aversif, il échoue. (Lorsque l'anoxie est provoquée, l'animal ne répond pas et meurt si l'expérimentateur n'actionne pas lui-même la commande du retour à la normoxie). Seul, VAN SOMMERS (1963 b) réalise l'expérience qui, pour nous, est la plus intéressante : il montre qu'une tortue aquatique immature peut apprendre à venir se procurer l'air dont elle a besoin dans un dispositif spécial avec levier, placé à la surface de l'eau dans laquelle elle est immergée.

Position du problème

1 - On peut se demander si la raison majeure de cette absence d'expérimentation de conditionnement opérant, utilisant le manque d'oxygène comme stimulus, n'est pas consécutive au fait qu'à l'état naturel les animaux à respiration aérienne n'ont pas à rechercher activement leur oxygène, puisque celui-ci se trouve "ad libitum" dans leur milieu.

.../...

2 - On sait aussi que l'action du manque d'oxygène sur l'organisme est très insidieuse, en particulier chez l'homme (CRAIG et ROCHESTER, 1961 - LUFT, 1965 - IOSELIANI, 1967). Ce caractère insidieux peut faire craindre que le stimulus hypoxique ne soit pas suffisamment explicite pour provoquer un conditionnement opérant.

3 - On sait d'ailleurs qu'au delà de certains seuils l'hypoxie peut entrainer des troubles comportementaux, en particulier des pertes de mémoire (JENSEN et al. 1948 - BUNCH, 1952 - HAYES, 1953 - RICHARDSON, 1954 - RANSMEIER et GERARD, 1954 - THOMPSON et PRYER, 1956 - THOMPSON, 1957 - VACHER et MILLER, 1968 - GIURGEA et al. 1971 et 1972 - SARA et LEFEVRE, 1972), ou provoquer des dégâts histologiques irréversibles (DALTON et al., 1945 - HIGHMAN et ALTLAND, 1949 - MORRISSON, 1946 - METZ, 1949 - GROGNOT, 1949 - HAGER et al. 1960 - WHAYNE et SEVERINGHAUS, 1968 - BRIERLEY et al. 1970 - NICHOLSON et al. 1970).

,4 - On peut donc légitimement se demander si l'organisme, soumis expérimentalement à une hypoxie percevra le manque d'oxygène afin de réagir efficacement, avant même que l'hypoxie n'ait provoqué des désordres physiologiques tels que le conditionnement instrumental soit rendu impossible.

5 - On sait en effet que les réserves de l'organisme en oxygène sont extrêmement faibles puisque, par exemple chez l'homme si l'on évalue le volume total d'oxygène du sang et des tissus à 1080 ml STPD, seuls 50 ml y sont facilement mobilisables (DEJOURS 1963).

6 - Ce phénomène devrait pouvoir expliquer l'échec de WEINSTEIN sur le pigeon. A l'opposé la réussite des expérimentations utilisant le CO_2 comme stimulus s'accorde avec le fait que la régulation de CO_2 s'effectue dans l'organisme avec un volant physiologique plus confortable.

.../...

7 - Cependant l'expérimentation de VAN SOMMERS démontre, sans équivoque, que le conditionnement à l'oxygène est réalisable. Le mode de vie de la tortue aquatique est, bien sûr, très particulier, puisque cet animal, dans son milieu naturel, vit constamment immergé et ne vient habituellement à la surface de l'eau que pour y respirer. Mais on peut observer qu'il existe bien des animaux plus évolués, comme les mammifères marins adaptés à la vie en plongée, qui ont une vie écologique analogue, puisqu'ils sont habitués à répondre, eux aussi, au besoin en oxygène par une réponse locomotrice.

8 - Deuxième argument favorable à l'hypothèse de LE MAGNEN, on sait que des rapports peuvent s'établir entre les motivations respiratoires par manque d'oxygène et des réactions comportementales apprises. C'est ainsi que l'action de l'hypoxie sur l'organisme peut être conditionnée de façon classique grâce à des stimulus neutres (visuels, auditifs) (OBAL et VICSAY, 1962 - MADARASZ et al. 1965 a et b - VICSAY et al. 1966 - OBAL, 1966 - SUCH et al. 1971 - WEINSTEIN et al., 1967 - ANNAU et WEINSTEIN, 1967). On connait aussi les relations qui existent entre niveau de vigilance et activité respiratoire. Enfin les expériences de TOPORKOVA (1959) et KOCHERGA (1966) et la constatation banale, chez l'homme, qu'il est possible d'hyperventiler ou de suspendre sa respiration à volonté, montrent que la régulation respiratoire neurosomatique peut être mise en relation avec, ou contrôlée par, des facteurs d'origine cérébrale.

But de l'auteur

Dans ces conditions il nous a paru intéressant de réaliser et d'étudier un conditionnement opérant appliqué à la régulation instrumentale de l'oxygène chez le rat albinos Wistar.

Pour atteindre ce but nous avons placé les rats dans une enceinte de dimensions réduites dans laquelle il est possible de créer une diminution contrôlée du pourcentage d'oxygène de l'ambiance ($F_{I_{O2}}$), dans des conditions normales de pression et de température.

Dans une première partie de notre travail nous avons cherché à vérifier si dans une telle enceinte le rat pourrait apprendre à rétablir $F_{I_{O2}}$ au moyen d'un levier-réponse et réaliser ainsi la régulation de $F_{I_{O2}}$ de son ambiance dans laquelle l'apport en oxygène serait régulièrement diminué.

.../...

Nous avons ensuite abordé l'étude des mécanismes impliqués dans ce conditionnement particulier.

Les travaux de l'auteur ont fait l'objet, en partie, des publications suivantes :

C. HANTZ et J. RANNAUD :

Taux de survie de rats non anesthésiés soumis à différents degrés d'hypoxie

C.R. Soc. Biol. (1969), 163 n° 10 p. 2043

J. LE MAGNEN, X. DUGAS DU VILLARS, C. HANTZ et P. Mac LEOD :

Mise en évidence d'une régulation respiratoire comportementale chez le rat

C.R. Acad. Sc. Paris (1971) 272 p. 440-43

C. HANTZ :

Apprentissage d'un comportement de régulation de l'ambiance respiratoire chez le rat :

I - Etude sur le rat mâle intact. J. Physiol. Paris (1972), 64 n° 4 p. 343-354

II - Etude sur le rat mâle privé de ses chimiorécepteurs carotidiens

J. Physiol. Paris (1972) 64, n° 6 p. 671-684

Chapitre II. Technique

I - Mesure des délais de survie du rat en hypoxie

Pour clarifier les données éparses trouvées dans la littérature et préciser les conditions dans lesquelles nous pouvions expérimenter, nous avons trouvé utile de contrôler les délais de survie des rats Albinos Wistar mâles et femelles, soumis à différents taux d'hypoxies dans des conditions analogues à celles de notre expérimentation.

C'est pourquoi nous les avons soumis à des courants gazeux de débit constant, constitués d'un mélange d'oxygène et d'azote, dans des conditions normales de pression et de température, et en absence de CO_2, en les plaçant dans un dessicateur de 10 litres suivant le schéma expérimental de la fig. 1.

Résultats :

Dans ces conditions nous notons (tableau I, fig. 2) que si la résistance est analogue chez les deux sexes pour $F_{IO2} \leqslant 0{,}04$ par contre, à partir de ce seuil et au-dessus la résistance des femelles est supérieure, et la différence va croissant (F_{IO2} = pourcentage d'oxygène dans le mélange gazeux inspiré). On peut observer par exemple que les résultats concernant les rats mâles soumis à $F_{IO2} = 0{,}10$ correspondent grossièrement à ceux des femelles soumises à $F_{IO2} = 0{,}06$.

Conséquences

Dans le but de donner plus d'homogénéité à notre travail nous avons donc décidé de n'expérimenter que sur un seul sexe. Le rat mâle, de par sa plus grande sensibilité au manque d'oxygène nous a paru plus apte à répondre à ce type de conditionnement.

.../...

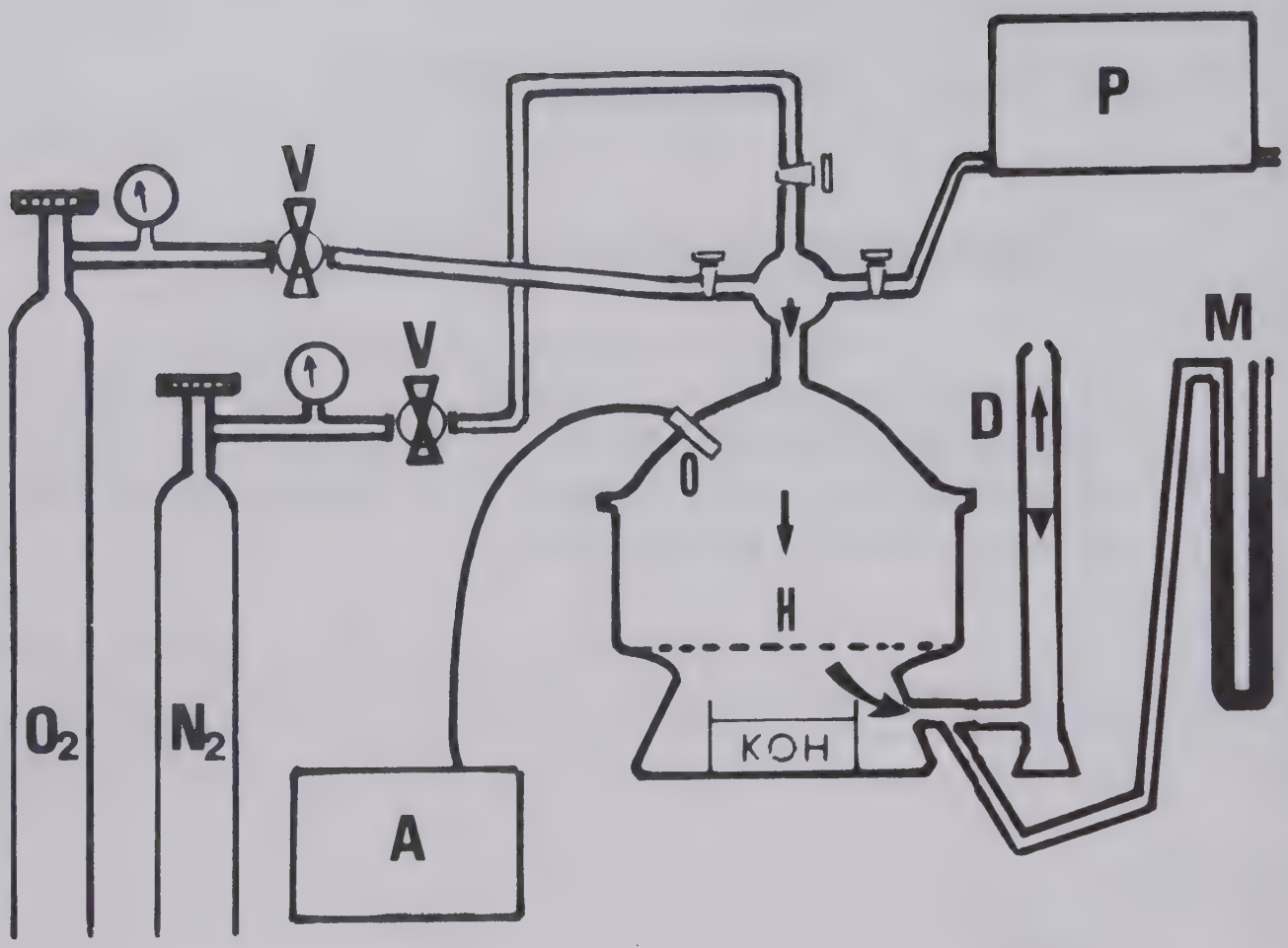


Figure 1

Schéma de l'appareillage utilisé pour la mesure des délais de Survie du rat soumis, dans des conditions normales de pression et de température, à un courant gazeux de composition et de débit déterminé.

O_2 : bouteille d'oxygène

N2 : bouteille d'azote

V : vannes

P : pompe à air

A : analyseur d'oxygène avec sa sonde O

H : plaque perforée, support des animaux dans le dessicateur

D : débitmètre à flotteur

M : manomètre à mercure

F_{IO2}	mâles		femelles	
	Nombre	Délais de survie 50 % *	Nombre	Délais de survie 50 % *
0,14	10	> 3000		
0,10	10	320 ± 31,6		
0,09	10	270 ± 19		
0,08	10	230 ± 2,3		
0,07	10	180 ± 4,74		
0,06	10	140 ± 5,7	10	490 ± 34
0,05	10	25 ± 0,73	17	130 ± 15,6
0,04	15	10 ± 0,08	10	12,5 ± 1
0,03	15	3,9 ± 0,16	26	3,4 ± 0,13
0,02	30	1,17 ± 0,06	30	1,13 ± 0,06

T A B L E A U I

Délais de survie de Rats Wistar albinos mâles et femelles, d'un poids moyen de 200 g. environ, non anesthésiés, soumis à des taux croissants d'hypoxie par mélanges oxygène azote, en absence de gaz carbonique, dans des conditions normales de pression et de température.

* Délais 50 % en minutes ± Erreur type sur la moyenne

.../...

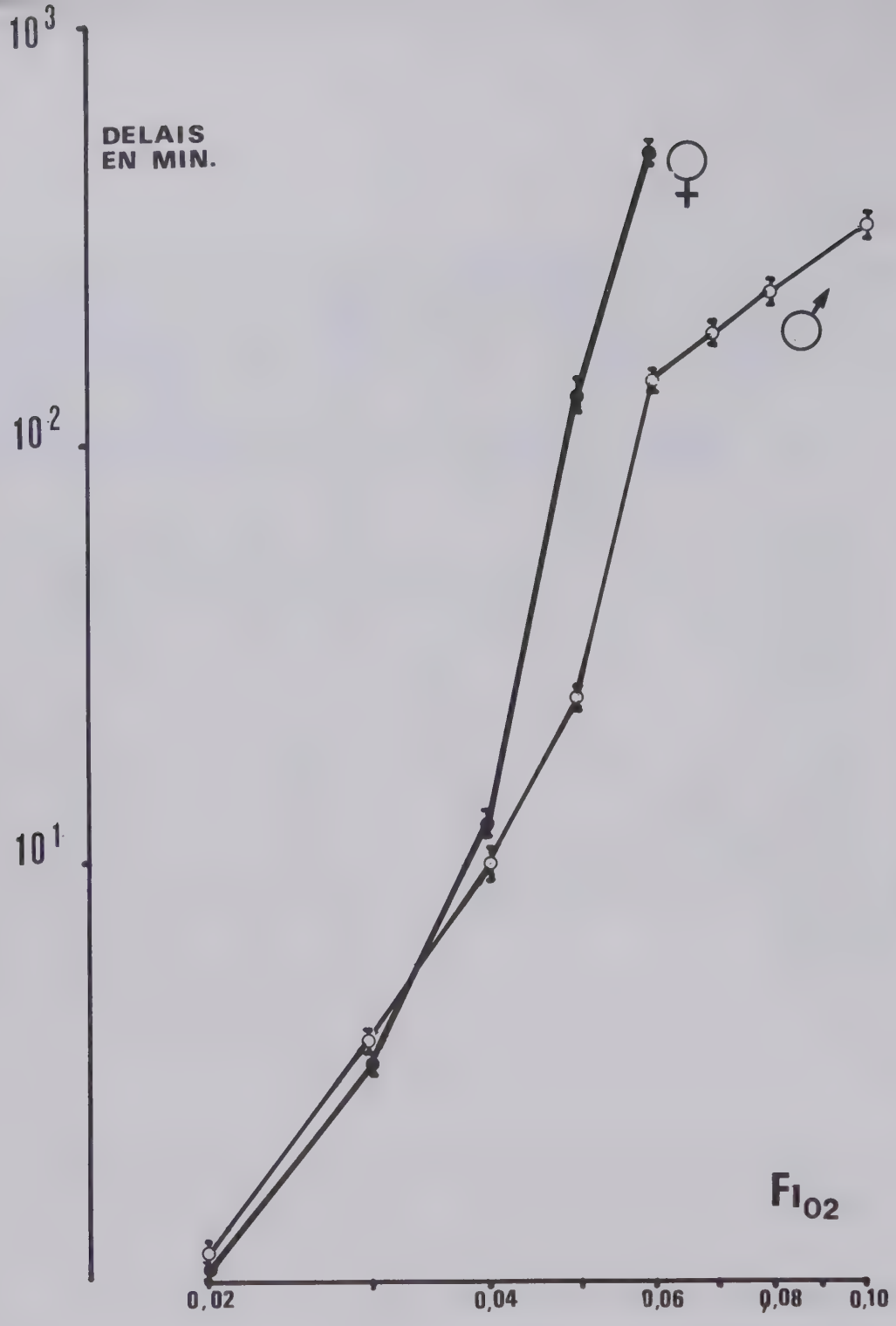


Figure 2

Délais de survie de rats mâles et femelles en fonction de F_{IO2}

En ordonnée : délais moyens de survie en minutes

En abscisse : valeurs croissantes de F_{IO2}
(coordonnées logarithmiques)

Les traits verticaux correspondent aux erreurs-types sur la moyenne.

Pour les valeurs de $F_{IO2} > 0,04$ les différences entre les délais relatifs aux deux sexes sont hautement significatives ($p < 0,001$).

Le poids moyen des rats est 250 $\pm$ 10 g pour les mâles et 206 $\pm$ 8 g pour les femelles.

Les résultats le concernant nous montrent en particulier que l'utilisation d'hypoxies à $F_{IO2} \geqslant 0,06$ ne provoquent pas d'issue fatale trop rapide puisque les délais de survie sont alors supérieurs à 2 heures (140 ± 6 minutes). En deçà de cette valeur qui nous parait limite, les délais de survie s'amenuisent de façon spectaculaire (survie de 25 ± 0,7 minutes pour $F_{IO2} = 0,05$).

S'il apparait donc que les valeurs de F_{IO2} inférieures à 0,06 ne pourront pas être favorables au conditionnement, nous devrons donc nous assurer que pour $F_{IO2} \geqslant 0,06$ le stimulus à l'hypoxie sera suffisant pour provoquer la réponse instrumentale recherchée.

II - Appareillage

A) Essais préliminaires

Pour contrôler que le rat est capable de répondre à des hypoxies en utilisant un levier-réponse, nous utilisons un appareillage simplifié dont la figure 3 donne le schéma d'ensemble. Le rat est placé dans une enceinte de petite capacité, constituée par un tube de verre cylindrique de 5 cm de diamètre et 30 cm de long. La chambre est balayée de façon continue par un mélange d'oxygène et d'azote, pénétrant par un orifice au centre de l'une des parois transversales et sortant par un orifice de fuite sur l'autre paroi. Un réglage manuel des débits respectifs des deux gaz avant leur entrée dans la chambre, par l'intermédiaire de vannes manuelles, permet de réaliser des niveaux d'hypoxie déterminés ($F_{IO2} < 0,21$) qui sont calculés grâce aux débitmètres. La pression par le rat du levier placé au-dessous de l'orifice d'entrée du mélange respiratoire est signalée par un voyant lumineux. L'expérimentateur rétablit alors la normoxie.

B) Réalisations suivantes

Une première approche expérimentale, grâce au montage précédent, nous ayant permis de constater que le rat peut répondre de manière instrumentale à l'hypoxie, nous nous sommes orientés vers une automatisation du stimulus et de son renforcement.

.../...

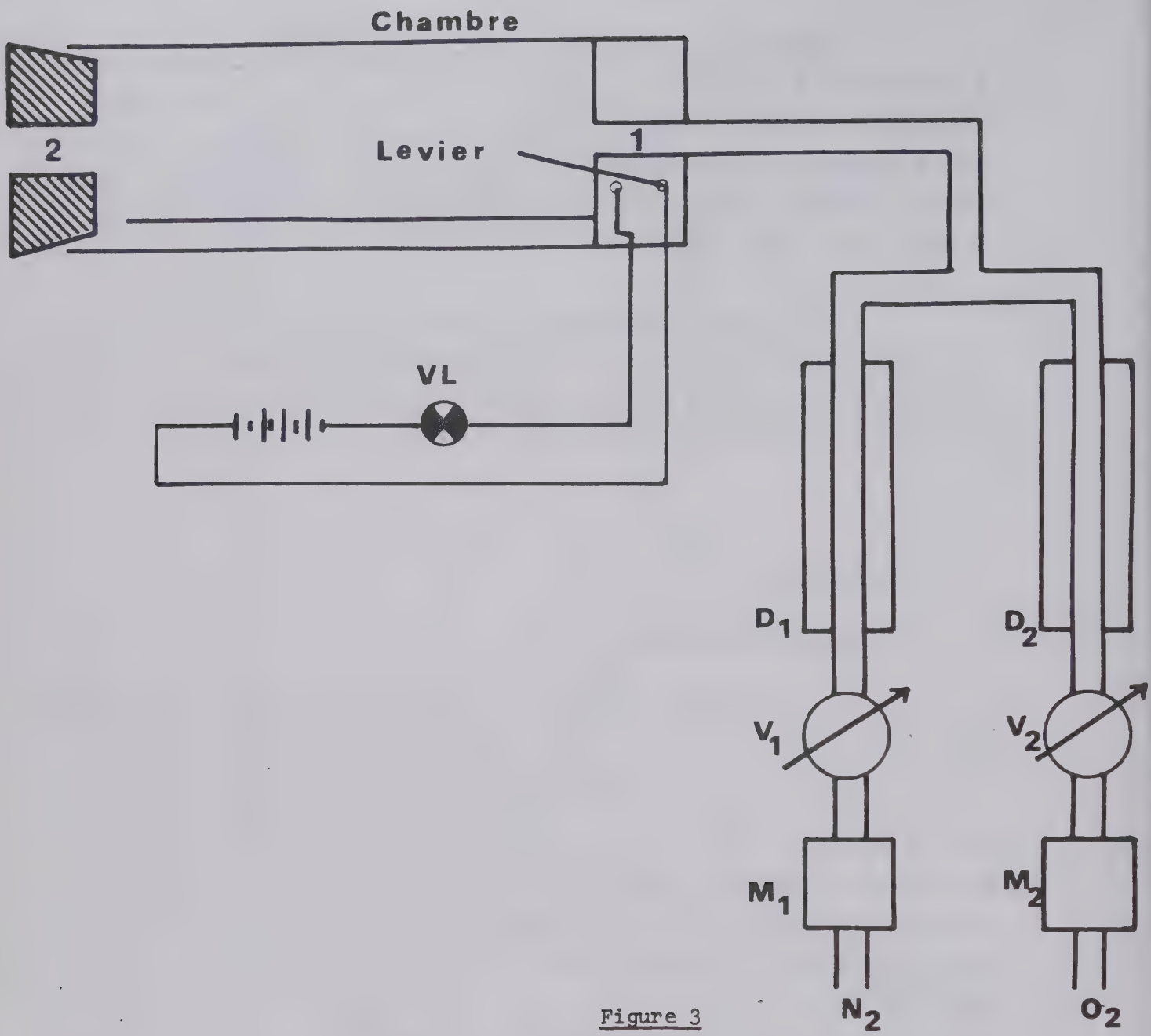


Figure 3

Schéma de l'appareillage préliminaire

M_1 M_2 : manodétendeurs

V_1 V_2 : vannes manuelles

D_1 D_2 : débitmètres

1 : entrée
2 : sortie
} du mélange gazeux dans la chambre

VL : voyant lumineux

Lors de la pression du rat sur le levier, signalée par le voyant lumineux, l'expérimentateur rétablit la normoxie.

Nous avons cherché à réaliser un appareil qui, à partir de deux sources de gaz sous pression (oxygène ou air d'une part et azote d'autre part) permette d'obtenir, dans une chambre analogue à la chambre initiale et grâce à une commande externe, des proportions déterminées d'oxygène et d'azote telles que F_{IO2} soit inférieur à 0,21, et de provoquer un retour très rapide à la normoxie ($F_{IO2} = 0,21$) lorsque le levier interne est manipulé.

Nous examinerons les principes de fonctionnement des deux appareils réalisés successivement et donnerons ensuite une description de la chambre d'expérimentation et de la méthode d'enregistrement.

1°) Appareillage du premier type

a) Programmateur

Une commande électromécanique assure dans la chambre une succession d'hypoxies de niveau, de durée et de périodicité prédéterminés suivant un Programme dit "en créneaux", en agissant simultanément sur des électro-vannes placées sur des circuits d'oxygène et d'azote (fig. 4).

En période de Normoxie la vanne électromagnétique du circuit d'oxygène est ouverte, le débit maximum d'oxygène résulte alors de la somme des débits commandés par la vanne électromagnétique et la dérivation, tandis que la vanne électromagnétique du circuit d'azote est fermée et que le débit minimum d'azote résulte du calibrage obtenu grâce au serpentin.

En période d'Hypoxie, la vanne électromagnétique du circuit d'oxygène est fermée, le débit d'oxygène résulte alors du réglage manuel de la dérivation et dépend de l'importance de la fuite, tandis que la vanne électromagnétique d'azote est ouverte, le débit d'azote dépendant alors de la somme des débits commandés par la vanne électromagnétique et le serpentin.

.../...

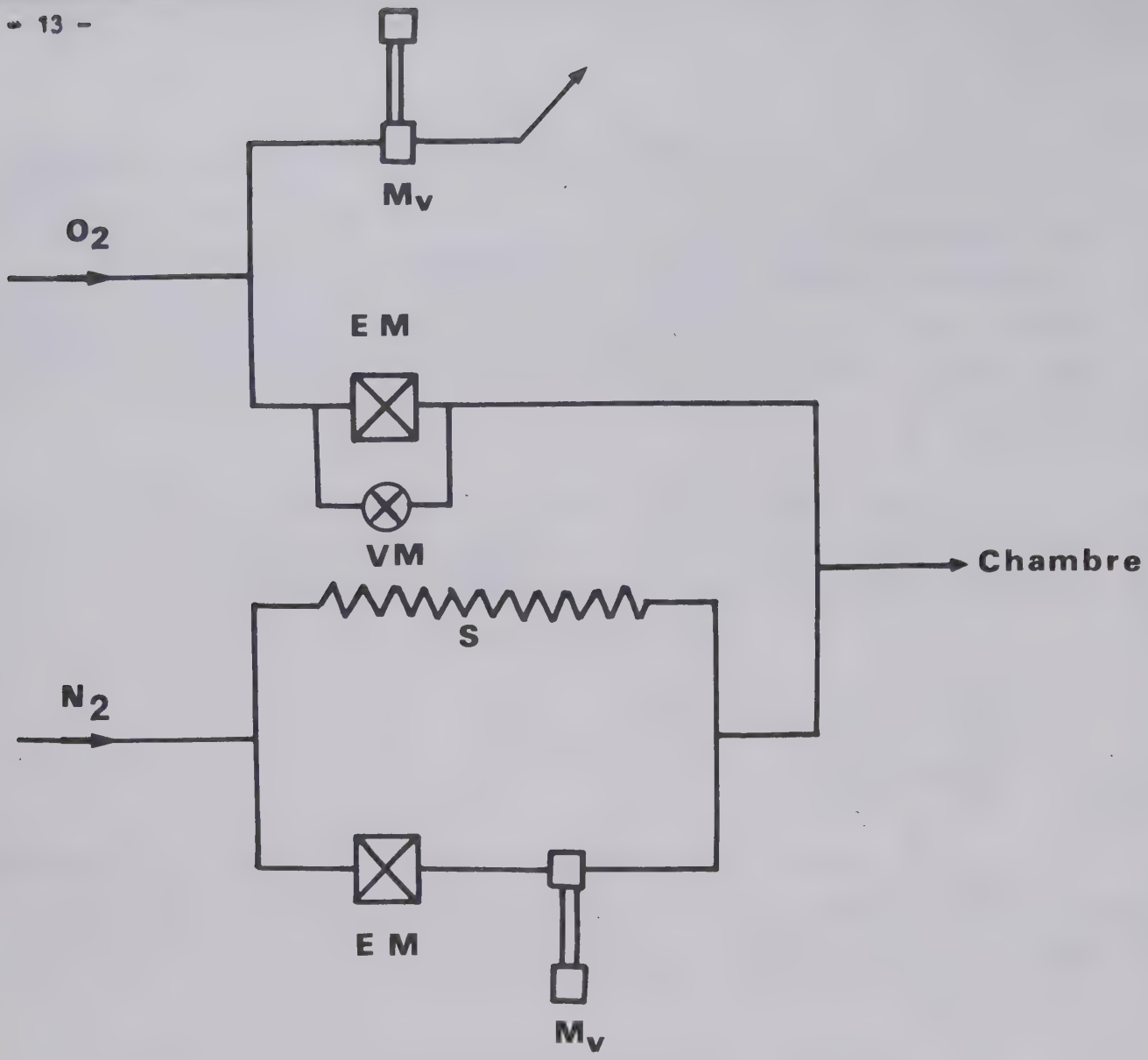


Figure 4

Appareillage électro-mécanique

EM : vannes électro magnétiques
MV : microvannes à aiguilles
VM : vanne manuelle
S : serpentin calibré

grâce à un programme automatique, la vanne électromagnétique d'oxygène est fermée pendant que, simultanément, la vanne électromagnétique d'azote est ouverte, et inversement.

Les microvannes et la vanne manuelle sont réglées par l'expérimentateur.

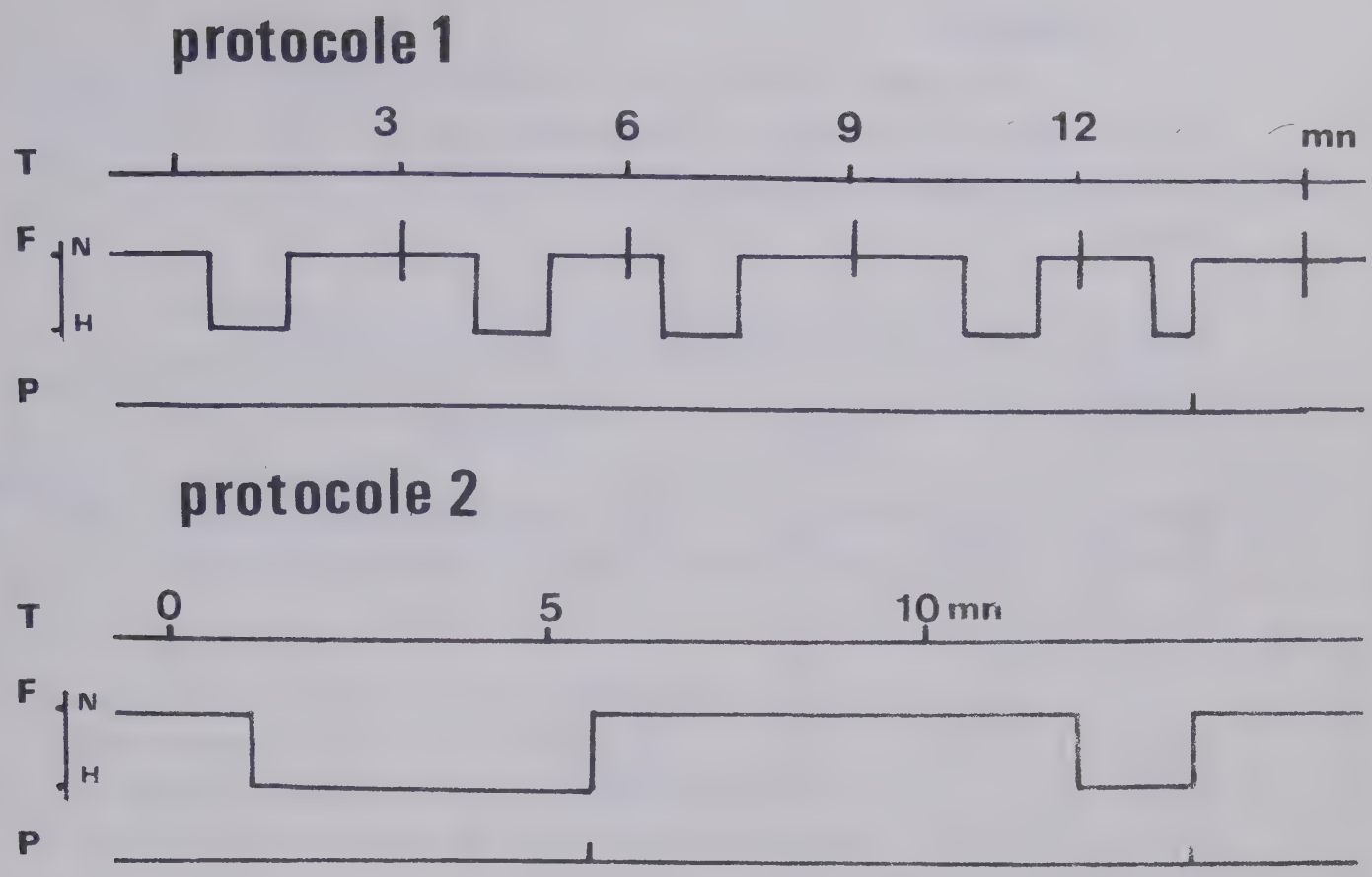


Figure 5

Programmes d'hypoxies en créneaux réalisés avec l'appareil électromécanique

Protocole 1 : hypoxies de 1 minute placées de façon aléatoire dans des délais de normoxie de 3 minutes

Protocole 2 : hypoxies de durée illimitée interrompues seulement par la manipulation du levier par le rat

Dans le premier cas les appuis sur le levier par le rat interrompent les périodes d'hypoxie.

En ordonné, $F_{I_{O2}}$: N en normoxie
H en hypoxie

En abscisse, T : temps en minutes
P : appuis

b) Programmes

Un système de minuteries et de sélecteurs mûs par des micromoteurs rotatifs permet de programmer le déclenchement des ouvertures et fermetures simultanées des vannes d'azote et d'oxygène suivant deux types de protocole (fig. 5).

Protocole 1 - Le programmateur déclenche des périodes d'hypoxies de 1 minute, placées de façon aléatoire dans des intervalles de normoxie de 3 minutes.

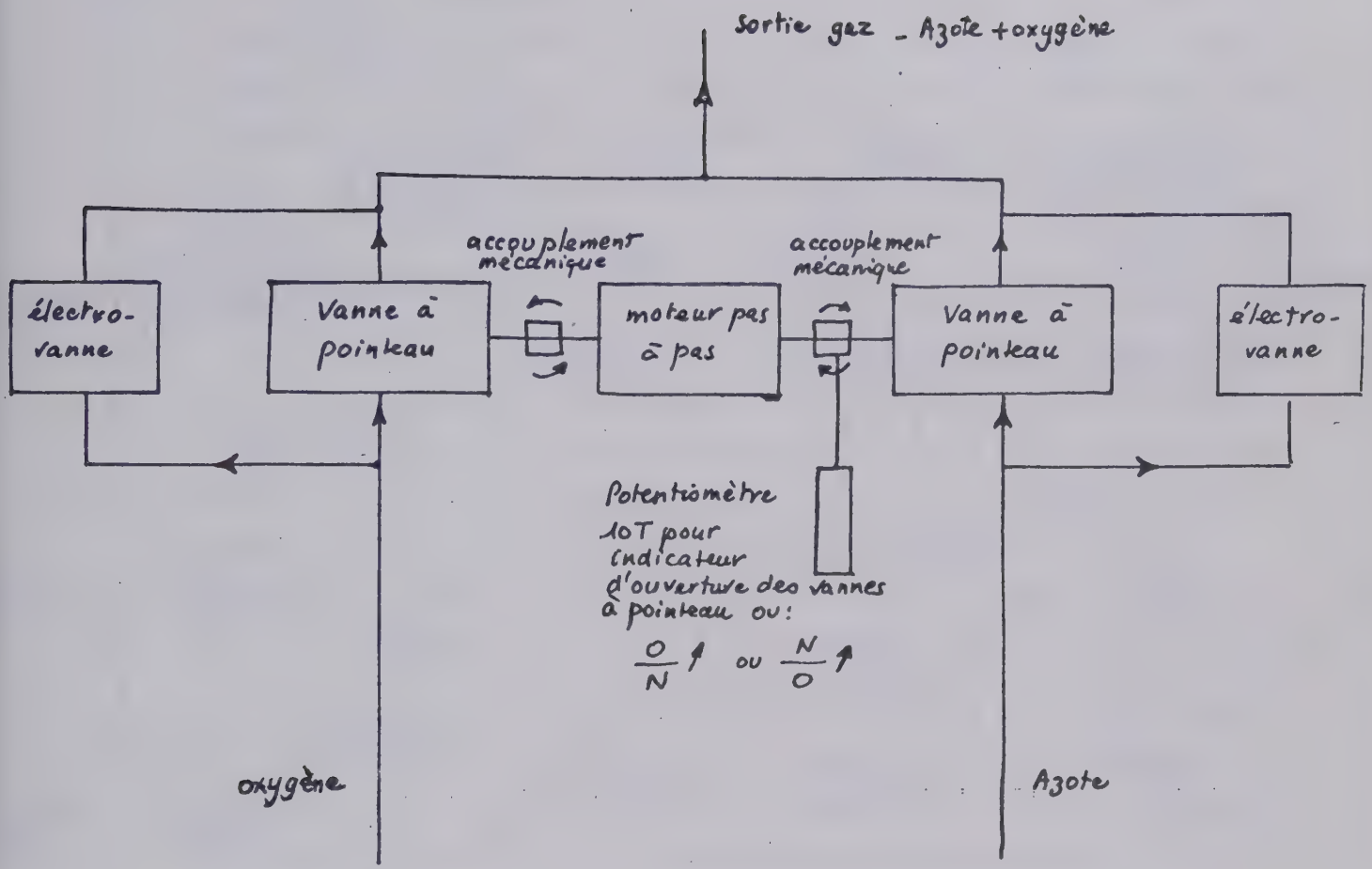
Protocole 2 - Le programmateur déclenche des périodes d'hypoxies de durée illimitée, placées de façon aléatoire dans des périodes de normoxie et seulement interrompues par la manipulation du levier.

Dans les deux cas la manipulation du levier par le rat pendant une période d'hypoxie provoque automatiquement le retour en normoxie par action directe sur les vannes électromagnétiques d'oxygène et d'azote. Le réglage des niveaux désirés d'hypoxie se fait en agissant sur les micro-vannes et sur la vanne manuelle en dérivation.

c) Problème du bruit

Les vannes électromagnétiques sont choisies de telle sorte que la vanne d'oxygène soit fermée lorsqu'elle est sous tension, alors que la vanne d'azote est ouverte sous tension. Ainsi le bruit de claquement, qui ne se produit que lorsque la tension sur les vannes est coupée, n'a lieu que lorsque la normoxie est rétablie, soit par action du programmateur, soit par la manipulation du levier par le rat. Donc, (ce qui est essentiel pour éviter qu'un stimulus auditif n'intervienne dans le conditionnement) lorsque le programmateur ferme la vanne d'oxygène et ouvre la vanne d'azote, ce qui a pour effet de créer une atmosphère hypoxique dans la chambre, il n'y a pas de bruit.

.../...



Fonctionnement du mélange des gaz programmé par un moteur pas à pas avec sécurité par électro-vannes

Figure 6 - Appareillage définitif
Diagramme du fonctionnement pneumatique du programmateur.

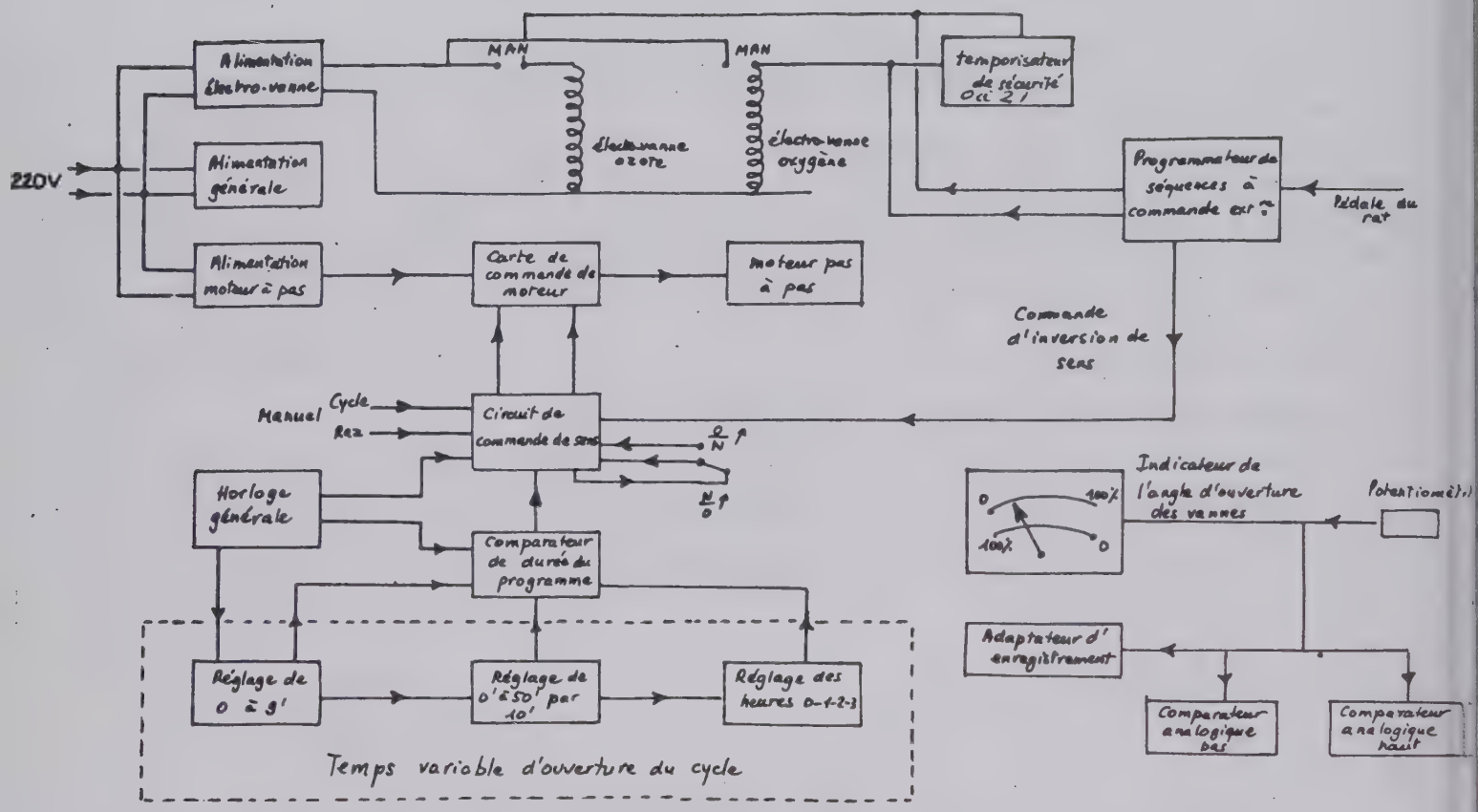


Figure 7 - Appareillage définitif

Diagramme du fonctionnement électrique du programmateur.

2°) Appareil définitif

a) Programmateur (fig. 6 et 7)

Le programmateur assure des variations définies en amplitude et périodicité de la composition du mélange gazeux qui balaie la chambre, à partir de sources sous pression d'air et d'azote. Ce programmateur est essentiellement constitué par un moteur pas à pas. Il entraîne simultanément, par échelons successifs dans l'un des sens de sa rotation la fermeture d'une vanne d'accès de l'air et l'ouverture d'une vanne d'azote, et l'inverse dans l'autre sens.

Dans le premier sens de rotation du moteur, la concentration en oxygène (F_{IO2}) dans le courant de balayage et par conséquent dans l'enceinte diminue progressivement depuis le passage d'air sans addition d'azote ($F_{IO2} = 0,21$) jusqu'à un minimum réglable. Sa rotation en sens inverse augmente le contenu en oxygène du mélange jusqu'au retour à $F_{IO2} = 0,21$ de l'air ambiant. Un réglage approprié de la pression des deux sources de gaz permet d'obtenir un débit constant du mélange quelques soient les positions des 2 vannes. Le réglage de la commande de vitesse du moteur permet de lui faire effectuer sa course entière dans le premier sens de rotation durant un temps minimum de 2 minutes et maximum de 3 heures. L'expérimentateur peut donc à son gré programmer la commande automatique de la pente de réduction de F_{IO2} dans l'enceinte, depuis une variation quasi-rectangulaire jusqu'à une variation extrêmement lente. L'arrêt commandé du moteur à un moment quelconque de sa course réalise une proportion constante des 2 gaz, et ainsi le maintien dans la chambre d'un plateau donné d'hypoxie.

La rotation en sens inverse du moteur, déterminant l'augmentation de F_{IO2} dans la chambre, est déclenchée soit par action du rat sur le levier, soit sur commande de l'expérimentateur. Ce retour à la position de départ peut être effectué quasi instantanément (quelques secondes). On contrôle que la pente de l'accroissement de la concentration en oxygène dans l'enceinte dans ces conditions, est effectivement de 0,01 en fonction du temps exprimé en seconde.

Une commande spéciale permet de limiter éventuellement le retour en arrière du moteur à une position déterminant un courant de balayage à F_{IO2} inférieur à la normoxie ($F_{IO2} = 0,21$).

.../...

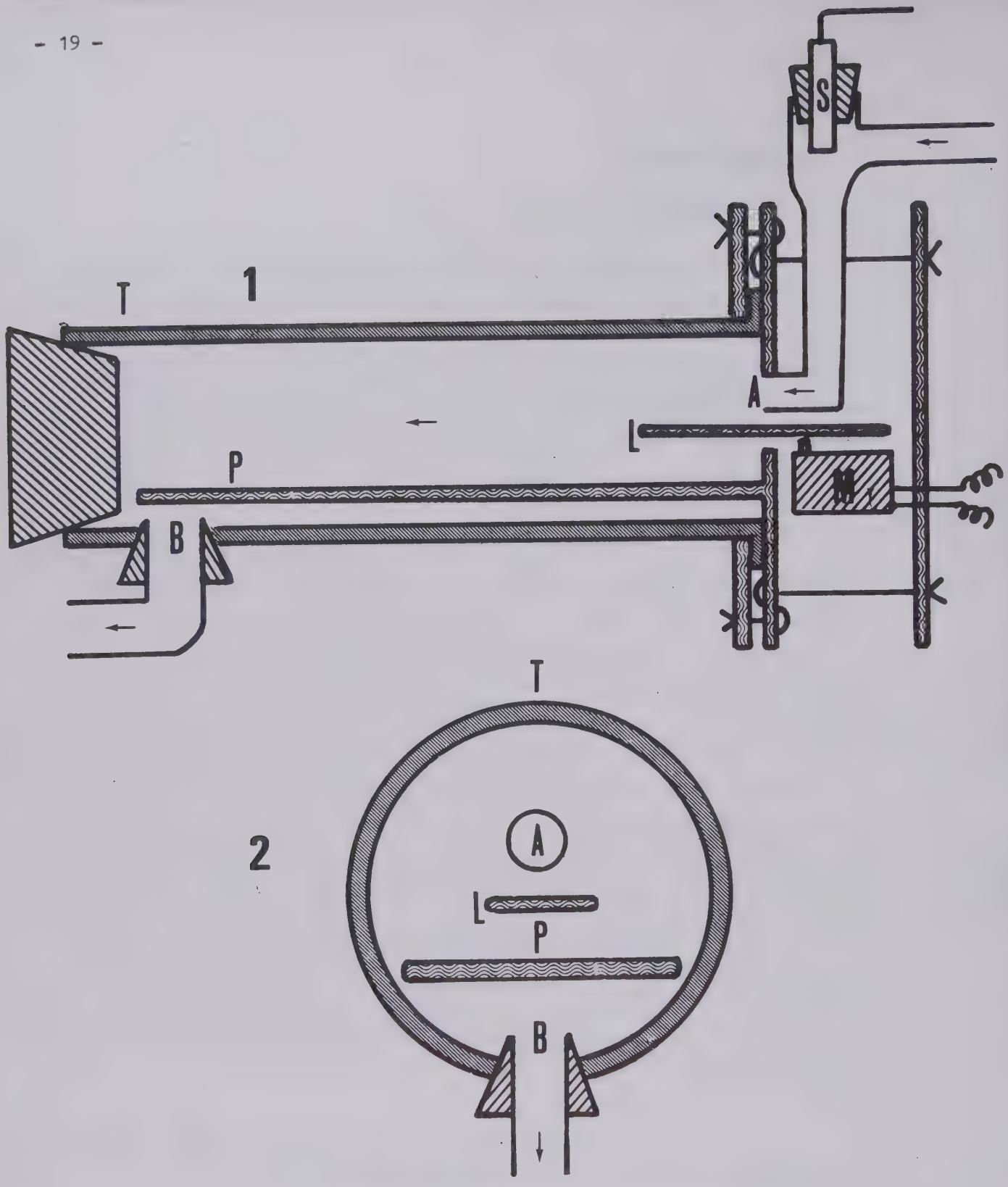


Figure 8

Détail de la chambre d'expérimentation

1 Vue longitudinale 2 vue transversale

A : entrée)
B : sortie) du mélange gazeux

L : levier

M : minirupteur

P : plancher

S : sonde de l'analyseur d'oxygène

T : chambre d'expérimentation

Le déplacement d'une aiguille sur le cadran du programmateur permet de suivre la marche du moteur, et par conséquent l'ouverture relative des vannes.

b) Programmes

Ce programmateur permet de réaliser en particulier 2 types de programmes.

1 - Dans le Programme "en créneaux" le rat est soumis à une succession d'hypoxies réalisées par une diminution rapide de F_{IO2}, quasi rectangulaire jusqu'à un plateau prédéterminé en intensité et en durée. Dans ce cas le retour automatique à la normoxie (ou à un niveau de F_{IO2} intermédiaire entre l'hypoxie utilisée et la normoxie) peut être déclenché, soit par le programmateur suivant une certaine périodicité, soit par la pression du rat sur le levier (fig. 15).

2 - Dans le Programme "en dents de scie" le rat est soumis à une diminution lente, progressive de F_{IO2} suivant une vitesse préréglée. La pression sur le levier commande, dans ce cas, l'arrêt de la décroissance de F_{IO2} et son relèvement temporaire d'une amplitude préréglée (0,16 au maximum et 0,02 au minimum). La diminution de F_{IO2} reprend alors sans délai. Au contraire du programme précédent les incréments de F_{IO2} dépendent ici uniquement des pressions de rat sur le levier et de leur fréquence (fig. 17).

c) Chambre d'expérimentation (fig. 8)

L'enceinte expérimentale est constituée par un tube de verre transparent, cylindrique, amovible, à collerette, de 25 cm de long. Un système d'assujettissement avec vis de serrage permet d'utiliser plusieurs diamètres de tubes (5 - 5,8 - 6,5 et 8 cm). Les trois premiers diamètres sont prévus pour que des rats de taille correspondante, placés à l'intérieur, ne puissent se retourner. Le dernier diamètre permet aux rats de toutes tailles de se retourner.

.../...

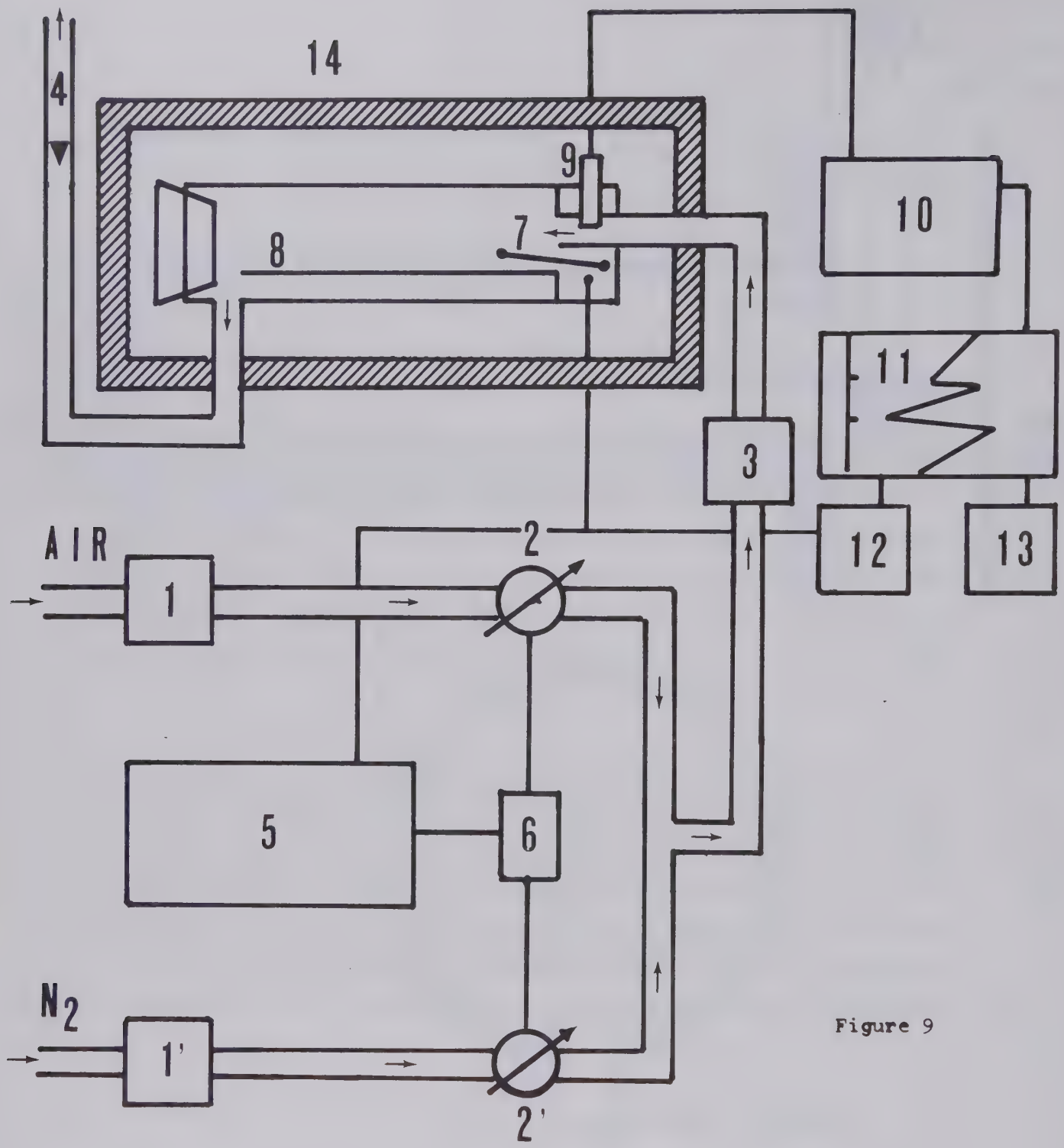


Figure 9

Figure 9

Schéma d'ensemble de l'appareillage définitif

1, 1'	manodétendeurs	8	plancher
2, 2'	microvannes	9	sonde
		10	analyseur d'oxygène
3	filtre de charbon actif	11	enregistreur
4	débitmètre	12	compteur des appuis
5	programmateur	13	intégrateur numérique
6	moteur pas à pas	14	boîte isolante en polystyrène
7	levier		

L'animal est placé sur le plancher de la chambre, dont l'une des parois (bouchon amovible) constitue la porte étanche, et dont l'autre supporte le trou d'arrivée du mélange gazeux et le levier-réponse.

Après avoir traversé un filtre de charbon actif, le courant gazeux pénètre dans la partie antérieure de la chambre par un orifice circulaire central de 8 mm de diamètre, situé sur l'une des bases de l'enceinte cylindrique à 20 mm au-dessus du plancher. Ce courant de balayage sort de la chambre par un orifice de fuite de diamètre légèrement supérieur, situé sur la base opposée du tube. Une loge spéciale située sur le tube d'arrivée du mélange gazeux, juste avant son entrée dans la chambre, permet d'adapter la sonde d'un analyseur d'oxygène. Un débitmètre branché sur l'orifice de sortie permet, au début et au cours des séances expérimentales, de contrôler le débit et, par comparaison avec le débit connu à l'entrée, de s'assurer de l'étanchéité de l'enceinte. Un manomètre permet de contrôler à l'intérieur de l'enceinte une surpression par rapport à la pression atmosphérique qui n'excède pas en moyenne 20 mm d'eau.

Un levier horizontal, constitué par une tige terminée en T et dont la partie accessible dans la chambre mesure 20 mm de long, est placé juste au-dessous de l'orifice d'entrée du mélange gazeux. Une force de 8 grammes appliquée sur son extrémité est suffisante pour déclencher un minirupteur en relation avec le mécanisme de commande du programmateur. Pour éviter que l'animal ne conserve l'appui indéfiniment le déclenchement du programmateur ne s'effectue que lorsque le levier est relâché.

Le tube d'expérimentation est placé dans une boîte en polystyrène expansé, de 35 x 35 x 55 cm, avec des parois de 5 cm d'épaisseur. Un système de miroirs permet d'observer le rat, de l'extérieur, grâce à une ouverture pratiquée sur le plafond de la boîte et à un éclairage interne. L'observateur se place dans une cabine obscure de façon à ne pas être vu par le rat.

.../...

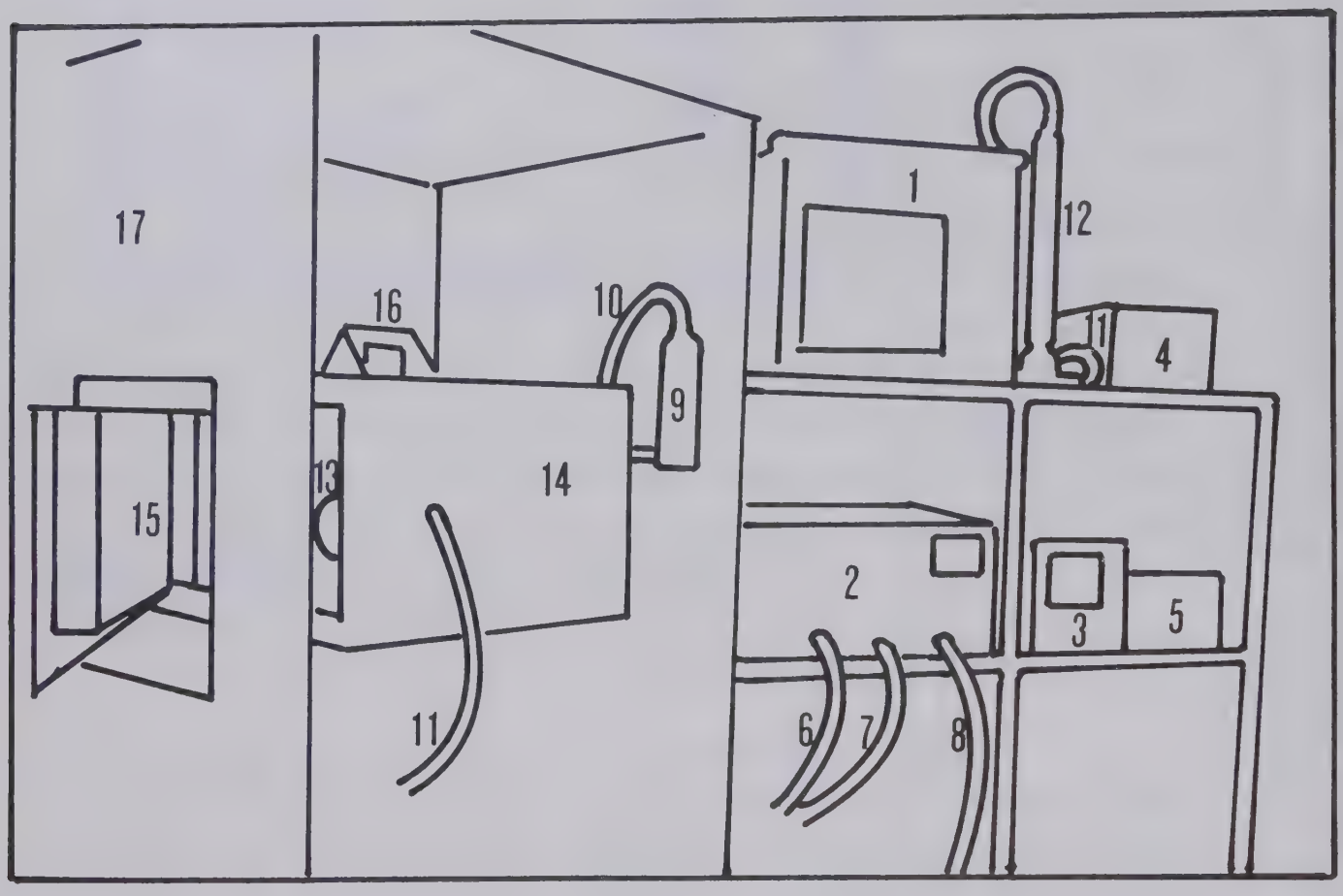


Fig. 10 : Vue d'ensemble de l'installation

1 : Enregistreur
2 : Programmateur
3 : Analyseur d'oxygène
4 : Intégrateur numérique
5 : Compteur
6 : Entrée de l'azote
7 : Entrée de l'air
8 : Sortie du mélange gazeux
9 : Filtre de charbon actif
10 : Tube d'entrée dans la chambre d'expérimentation
11 : Tube de sortie de la chambre vers le débitmètre
12 : Débitmètre
13 : Entrée de la chambre dont on a enlevé le bouchon
14 : Boîte en polystyrène expansé
15 : Porte de la boîte en polystyrène
16 : Miroir d'observation
17 : Cabine d'observation dont le rideau noir d'entrée a été enlevé

d) Enregistrement (fig. 9 et 10)

Les variations de F_{IO2} dans l'enceinte sont contrôlées par un analyseur polarographique dont la sonde est placée à l'entrée du courant gazeux dans la chambre et enregistrées en regard de la courbe des appuis sur le levier. Un intégrateur numérique branché sur l'enregistreur permet de connaître la quantité totale d'oxygène ayant pénétré dans la chambre pendant une période donnée. Cette quantité, divisée par la durée du temps de mesure, permet de déterminer F_{IO2} moyen durant cette période.

Chapitre III. Apprentissage d'une réponse instrumentale d'échappement à l'hypoxie et son utilisation pour la régulation de F_{IO2}

I - Essais préliminaires

Nous introduisons le rat naïf dans la chambre alors que le courant gazeux est réglé en normoxie (F_{IO2} = 0,21) (fig. 4). Après un certain délai (1 à 3 minutes) suffisant pour que l'animal soit amené, spontanément ou après incitation provoquée par l'expérimentateur, à manipuler le levier réponse, nous effectuons les épreuves d'hypoxie. Pendant des séances d'environ 30 minutes nous programmons des hypoxies de durée et de valeur variables entre F_{IO2} = 0,21 et F_{IO2} = 0,02. Chaque fois que le rat appuie sur le levier pendant une période d'hypoxie, nous le récompensons par un retour immédiat à la normoxie. Nous répétons les épreuves plusieurs fois au cours de chaque séance.

Séquences comportementales.

Sur le plan qualitatif la réaction du rat peut se schématiser en deux types de réponses.

1 - Si le rat est "actif"

il manipule le levier assez rapidement au cours de la période exploratoire du trou d'arrivée d'air pendant la normoxie préliminaire. L'administration d'hypoxies répétées d'une certaine intensité entraîne rapidement une intensification de la réponse manipulatoire, le plus souvent par salves. Certains individus gardent constamment le contact avec le levier. D'autres, particulièrement agressifs, mordent le levier et s'y acharnent. En général la réponse orientée sur le soulagement du manque d'oxygène intervient toujours pendant les 30 premières minutes d'expérimentation.

2 - Si le rat est "passif"

la période exploratoire, pendant la normoxie préalable, est faible ou nulle. Malgré les efforts de l'expérimentateur l'animal reste en retrait par rapport au levier et ne change pratiquement pas sa position durant toute la durée de la séance.

.../...

Bien entendu le comportement des rats n'est pas toujours aussi tranché. Certains individus qui paraissent "actifs" à l'occasion d'une première séance ne le sont plus par la suite. Inversement des rats "passifs" pendant un premier passage peuvent se conditionner brusquement à l'occasion des suivants.

Sur le plan quantitatif.

Quoiqu'il en soit, si le rat se laisse de plus en plus "surprendre" par des hypoxies à des $F_{I_{O2}} < 0,06$, on assiste à une extinction du comportement manipulatoire. L'animal présente alors de la polypnée, se cyanose, est atteint de phénomènes convulsifs : tremblements, sauts, cris, qui précèdent la mort. Si l'expérimentateur interrompt l'hypoxie avant l'issue fatale, la récupération est souvent longue à s'établir et, dans ces conditions, l'animal ne parvient jamais à se conditionner convenablement.

Conclusion

Cette expérimentation préalable nous permet donc, ce qui est primordial, d'affirmer que le conditionnement tel que nous l'avons prévu, est possible. En outre nous faisons un certain nombre de constations complémentaires qui sont un préambule à notre travail.

1 - Parmi les rats mis à l'épreuve, certains individus (30 à 50% environ) sont capables de réagir au manque d'oxygène en abaissant le levier.

2 - Les individus aptes à cet apprentissage acquièrent très rapidement la réponse instrumentale sous l'effet du manque d'oxygène.

3 - Seul un certain degré d'hypoxie semble suffisant pour déclencher la réaction (notion de Seuil).

4 - Au-dessous d'un certain seuil, inférieur au premier, le manque d'oxygène provoque rapidement des phénomènes convulsifs qui paraissent perturber l'acquisition du conditionnement.

5 - Les délais de réaction aux hypoxies sont d'autant plus faibles que les diminutions d'oxygène sont plus importantes.

6 - Il existe de grandes différences de sensibilité à l'hypoxie entre les individus.

.../...

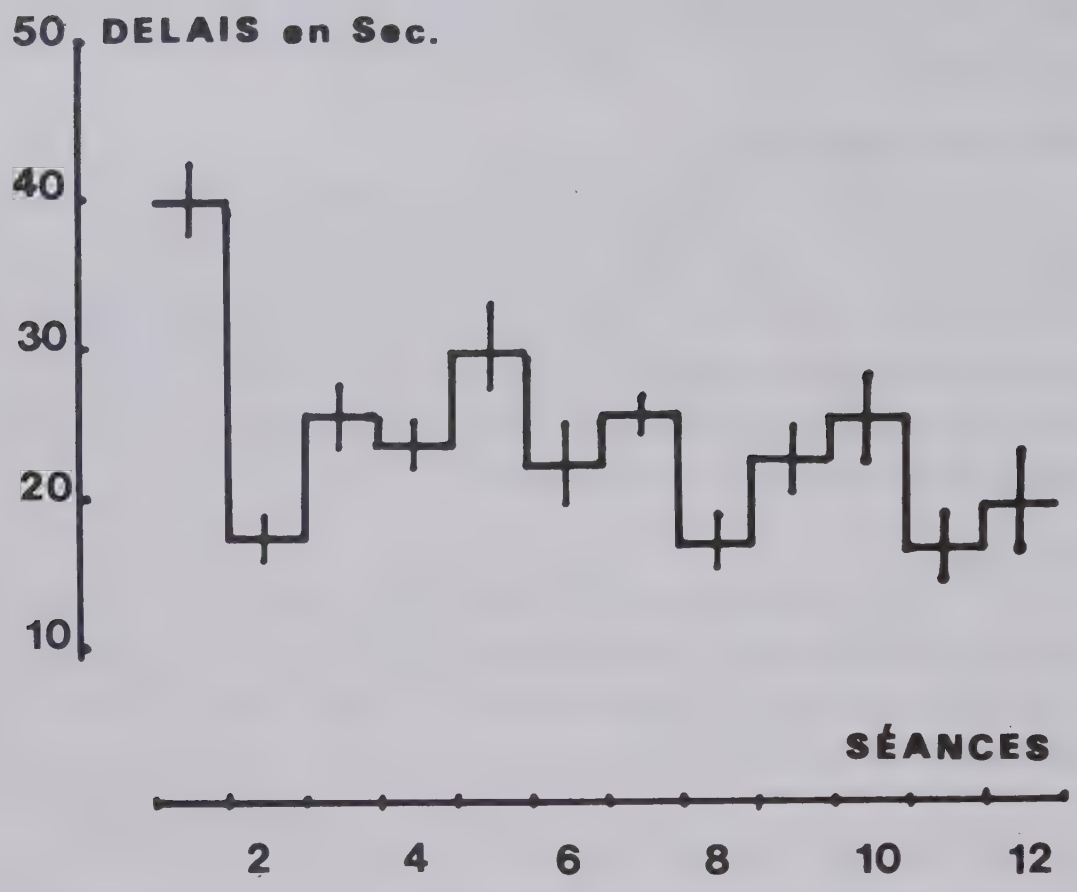


Figure 11

Hypoxies en créneaux

Evolution des délais de réaction de 4 rats au cours de 12 séances successives du protocole 1 (appareillage de 1° type), pour une même valeur d'hypoxie (F_{IO2} = 0,05).

Les valeurs sont affectées de part et d'autre de l'erreur-type sur la moyenne.

En ordonnée : délais de réaction en secondes

En abscisse : séances successives

II - Réponses à des hypoxies en créneaux

A) Recherche des délais de réaction avec l'appareillage de 1° type

- Méthode

Rappelons qu'avec l'appareil de 1° type nous effectuons soit des périodes d'hypoxie de 1 minute, placées de façon aléatoire dans des périodes de monoxie de 3 minutes (protocole 1) soit des périodes d'hypoxie de durée illimitée, interrompues seulement par la manipulation du levier. Dans les deux cas un seul appui sur le levier pendant une période d'hypoxie provoque immédiatement le retour en normoxie. Toutes les séances sont d'une durée de 30 minutes.

Dans ces conditions, les protocoles 1 et 2 permettent de mesurer le délai de réponse du rat à chaque hypoxie (soit le temps séparant l'établissement de l'hypoxie et la réponse sur le levier). En outre, le protocole 1 permet de noter le pourcentage d'épreuves interrompues par la réponse du rat sur le levier au cours de chaque séance, et le protocole 2 le nombre d'appuis effectués pendant chaque séance.

- Protocole 1

4 rats subissent pendant un mois et demi 10 à 30 séances de 30 minutes, comportant chacune entre 5 et 10 épreuves d'hypoxie.
Les expériences sont ainsi programmées : les rats subissent 6 à 12 séances préalables avec des épreuves à $F_{IO2} = 0,05$, puis un certain nombre de séances (4 à 18) avec des épreuves à 5 valeurs différentes de F_{IO2} (0,05 - 0,06 - 0,07 - 0,08 - 0,09) dans un ordre aléatoire.

- Protocole 2

un premier groupe de 3 rats subit 10 à 20 séances préalables avec des épreuves d'hypoxie à $F_{IO2} = 0,05$, puis un certain nombre de séances avec des épreuves où F_{IO2} est fixé de façon aléatoire, à un niveau constant pour chaque séance, entre les 9 valeurs suivantes :

0,05 - 0,07 - 0,09 - 0,11 - 0,13 - 0,15 - 0,17 - 0,19 et 0,21

un deuxième groupe de 51 rats (conservés après une séance éliminatoire avec des épreuves d'hypoxie à 0,05) subit une séance unique avec des épreuves à une seule des 9 valeurs de F_{IO2} précisées (0,05 - 0,07 - 0,09 - 0,11 - 0,13 - 0,15 - 0,17 - 0,19 - 0,21)

Résultats

- Protocole 1

1° - Pour une même valeur d'hypoxie les délais de réaction dimi-

.../...

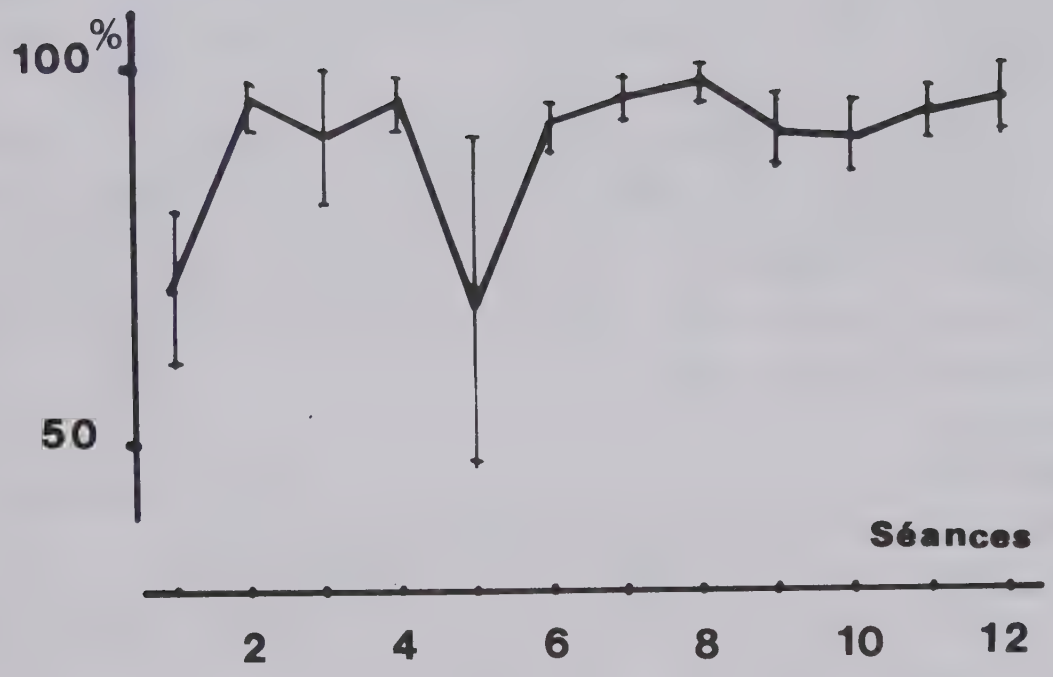


Figure 12

Hypoxies en créneaux

Evolution du pourcentage d'épreuves interrompues au cours de 12 séances successives du protocole 1 (appareillage de 1° type) pour une même valeur d'hypoxie ($F_{I_{O2}} = 0,05$).

Les valeurs moyennes relevées sur 4 rats sont affectées de part et d'autre de l'erreur-type sur la moyenne.

En ordonnée : pourcentage d'épreuves interrompues

En abscisse : séances successives

nuent au cours des séances successives. Par exemple pour des hypoxies à $F_{I_{O2}} = 0,05$, la valeur moyenne tombe de 40 secondes à 20 secondes en 12 séances. (fig. 11).

2° - Pour une même valeur d'hypoxie, le pourcentage d'épreuves interrompues devient rapidement stable. Par exemple pour des hypoxies à $F_{I_{O2}} = 0,05$, la stabilité apparaît à partir de la 6° séance. (La courbe obtenue peut d'ailleurs être considérée comme une courbe d'apprentissage) (fig. 12).

3° - Le pourcentage d'épreuves interrompues diminue à mesure que la valeur de $F_{I_{O2}}$ de l'hypoxie augmente, alors qu'inversement les délais de réaction augmentent (tableau II).

4° - Les différences ne sont cependant pas significatives. Nous pensons que la limitation de la durée maximale des hypoxies fixée arbitrairement à 1 minute en est principalement la cause.

HYPOXIES		Nbre de réponses positives	Pourcentage de réponses positives	Délais moyens de réaction en secondes
$F_{I_{O2}}$	Nbre d'épreuves			
0,05	312	291	93,26 ± 1,32	25,14 ± 0,61
0,06	59	40	85,71 ± 14	33,49 ± 2,72
0,07	67	40	60,27 ± 20	26,89 ± 2,51
0,08	32	19	66,51 ± 11,4	38,43 ± 4,08
0,09	65	22	33,56 ± 11	48,52 ± 2,27

TABLEAU II Performances moyennes de 4 rats soumis à 5 valeurs d'hypoxie différentes au cours du protocole 1.
(les valeurs sont données avec les erreurs types sur la moyenne).

- Protocole 2

1° - On ne note pas de différence entre les performances des rats subissant plusieurs types d'hypoxies (1° groupe) et des rats subissant un seul type d'hypoxie (2° groupe).

2° - Les délais de réaction augmentent à mesure que $F_{I_{O2}}$ des épreuves d'hypoxie augmente (fig. 13)

3° - Le nombre d'appuis par séance de 30 minutes diminue à mesure que $F_{I_{O2}}$ des niveaux d'hypoxie augmente (fig. 13)

4° - La comparaison des performances réalisées à l'occasion d'épreuves en normoxie ($F_{I_{O2}} = 0,21$) avec celles obtenues aux différentes hypoxies

.../...

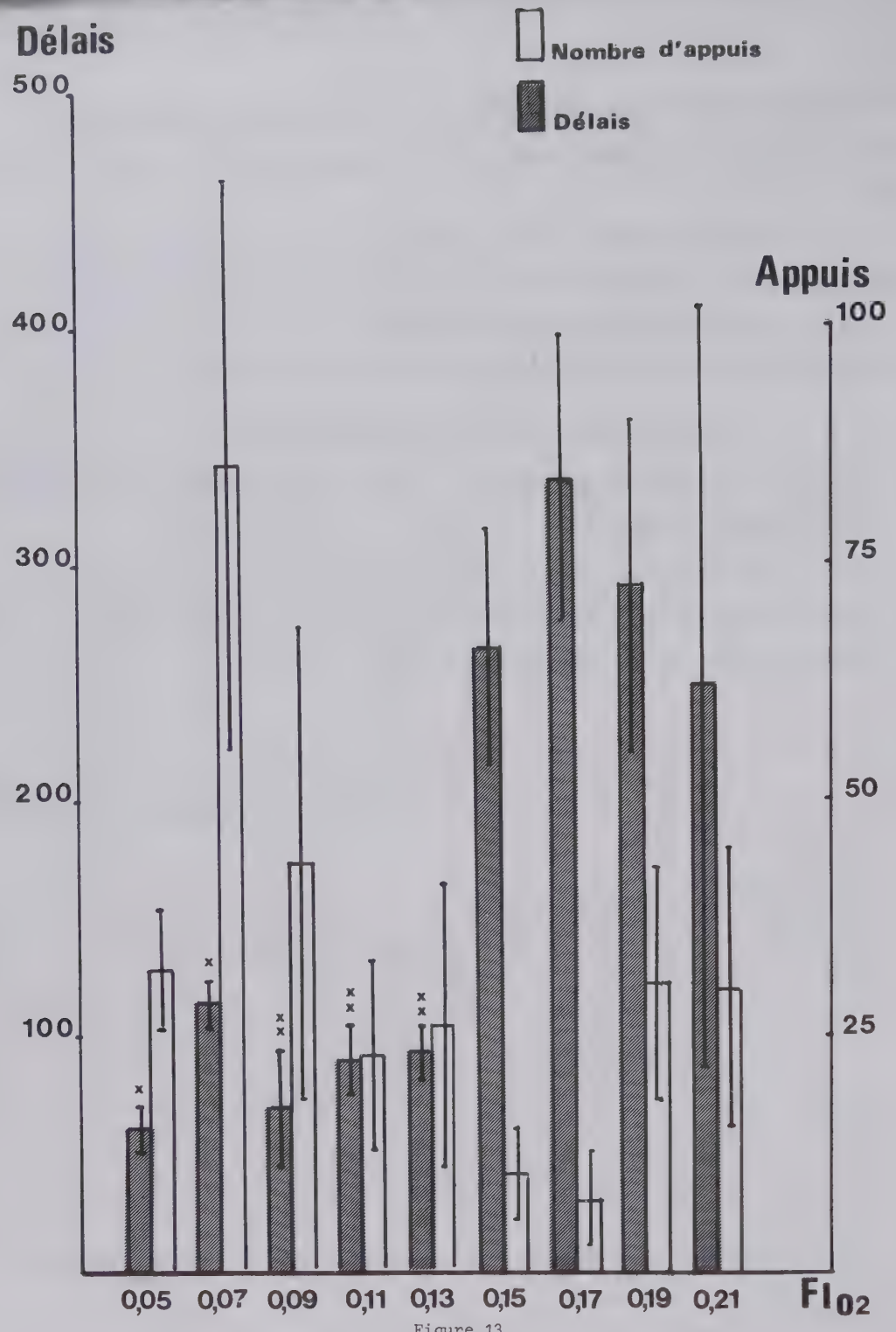


Figure 13

Hypoxies en créneaux (appareillage de 1° type)

Performances comparées de rats soumis, après une séance éliminatoire à FI_{O2} = 0,05, à des séances de 30 minutes comportant une seule valeur d'hypoxie.

En ordonnée : à gauche : délais de réactions en secondes
à droite : nombre d'appuis exécutés pendant chaque séance

En abscisse : valeurs croissantes de FI_{O2}

Les valeurs sont données avec de part et d'autre l'erreur-type sur la moyenne.

Comparaison avec les performances réalisées en normoxie :

* différences significatives pour p = 0,02 (test t de Student)

** différences hautement significatives pour $p < 0,001$

($F_{I_{02}} < 0,21$) montre (tableau II) que si le nombre d'appuis n'évolue pas de façon significative avec $F_{I_{02}}$ (avec une exception pour $F_{I_{02}} = 0,07$) par contre les délais de réaction restent inférieurs de façon significative pour les hypoxies dont les valeurs sont comprises entre $F_{I_{02}} = 0,05$ et 0,13, alors qu'ils ne le sont plus pour les valeurs supérieures ou égales à 0,15.

HYPOXIE	Comparaison avec $F_{I_{02}} = 0,21$			
$F_{I_{02}}$	Délais de réaction		Nombre d'appuis	
	t	p	t	p
0,05	2,36	0,02	NS	
0,07	2,94	0,02	2,74	0,02
0,09	4,69	< 0,001	NS	
0,11	3,97	< 0,001	NS	
0,13	4,05	< 0,001	NS	
0,15	NS		NS	
0,17	NS		NS	
0,19	NS		NS	

TABLEAU III : Comparaison des performances réalisées à différentes valeurs d'hypoxie avec celles réalisées en Normoxie ($F_{I_{02}} = 0,21$)
(rats soumis à une seule valeur d'hypoxie du protocole II)

5° - A l'occasion de séances ultérieures, on assiste à une extinction du conditionnement pour toutes les valeurs d'hypoxie telles que $F_{I_{02}} \geqslant 0,15$

6° - Pour les hypoxies à $F_{I_{02}} < 0,06$, on assiste à des manifestations convulsives, qui viennent perturber le processus fonctionnel de l'apprentissage. Nous avons vu précédemment dans le chapitre II : mesure des délais de survie en hypoxie - que les délais de survie du rat s'amenuisent considérablement pour les valeurs de $F_{I_{02}}$ inférieures à 0,06.

7° - Les résultats précédents nous permettent de déterminer 3 zones caractéristiques dans la réponse comportementale du rat à l'hypoxie (fig. 14).

1 - Une zone de toxicité aigüe

pour les hypoxies à $F_{I_{02}} < 0,06$, où la motivation pour l'oxygène est très grande, comme nous l'avons vu précédemment, mais où des phénomènes d'intoxication du système nerveux central viennent perturber le conditionnement.

.../...

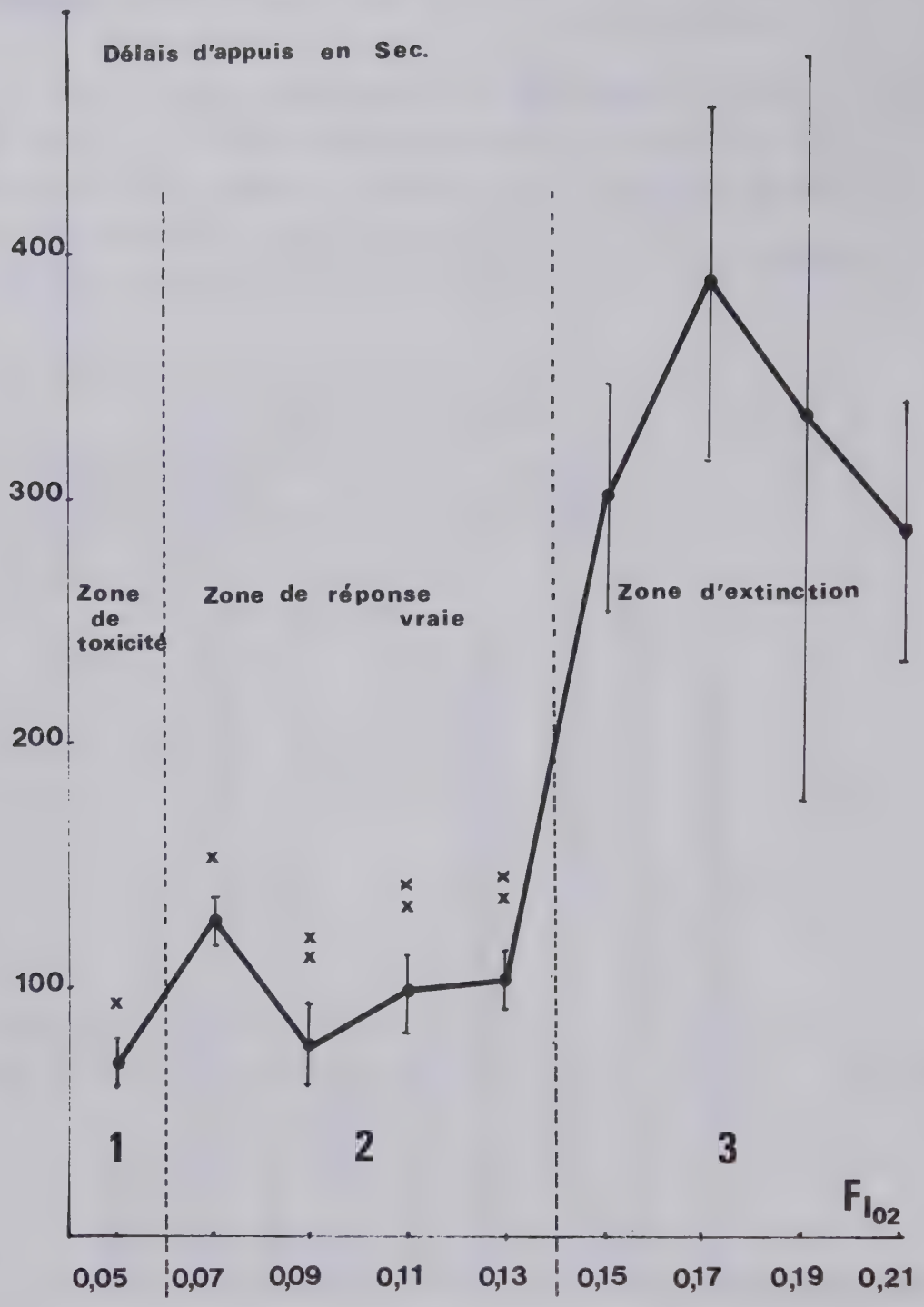


Figure 14

Hypoxies en créneaux : Détermination de 3 zones caractéristiques dans le comportement du rat en fonction de $F_{I_{02}}$.

On a utilisé un lot de 5 rats différent pour chacune des 9 valeurs de $F_{I_{02}}$.

En ordonnée : délais de réactions en secondes

En abscisse : valeurs croissantes de $F_{I_{02}}$

Les valeurs sont données avec l'erreur-type sur la moyenne.

Comparaison avec les performances réalisées en normoxie :

* différences significatives pour p = 0,02 (test t de Student)

** différences hautement significatives pour $p < 0,001$

2 - Une zone de réponse vraie

pour les hypoxies où F_{IO2} est compris entre 0,07 et 0,13, où le manque d'oxygène, relativement modéré, stimule les centres nerveux supérieurs et de ce fait favorise le conditionnement.

3 - Enfin une zone d'extinction du conditionnement

pour les hypoxies à $F_{IO2} > 0,13$ où la motivation pour l'oxygène disparaît.

Discussion

Nos résultats sont en accord avec les observations faites par de nombreux auteurs sur l'action du manque d'oxygène, qui se traduit, lorsqu'il est faible, par une stimulation comportementale, et au contraire par une dépression lorsqu'il est important. (MALMEJAC 1951 et al 1954 - MITCHELL et HITCHCOCK 1956 - WOOLEY et al 1963 - WEINSTEIN et RILEY 1965 . WEINSTEIN 1966 et al 1969) - HUGELIN et al (1959) ont noté, de leur côté, que la phase d'activation corticale initiale provoquée par l'hypoxie chez les animaux spinalisés (chiens et chats) ne semblait pas apparaître à des $F_{IO2} > 0,13$. On sait aussi que l'hypoxie aux niveaux faibles de F_{IO2} (inférieurs à 0,06) est souvent utilisée comme facteur "déconditionnant" en d'autres termes qu'elle a un effet amnésiant. (SEITZ et KELLER 1940 - SHOCK et SCOW 1942 - TUNE 1964 - WEINSTEIN et al 1969 - GIURGEA et al 1971).

Conclusion

La figure 14 illustre le problème fondamental de ce type de conditionnement : pour que l'apprentissage soit satisfaisant il faut que le stimulus hypoxique soit tel que F_{IO2} soit situé entre 0,06 et 0,14 - En-deçà (zone 1) le manque d'oxygène est dangereux - Au-delà (zone 3) le stimulus est insuffisant.

En conséquence, nous avons mis sur pied un protocole utilisant les hypoxies modérées de la zone 2 pour étudier plus précisément des modalités d'apprentissage.

B) Apprentissage d'une réponse instrumentale d'échappement à l'hypoxie avec l'appareillage définitif ("Programme en créneaux")

Animaux

Nous utilisons 5 rats de 6 semaines pesant en moyenne 180 g au début de l'expérimentation et 12 rats de 16 semaines pesant en moyenne 400 g au début de l'expérimentation.

.../...

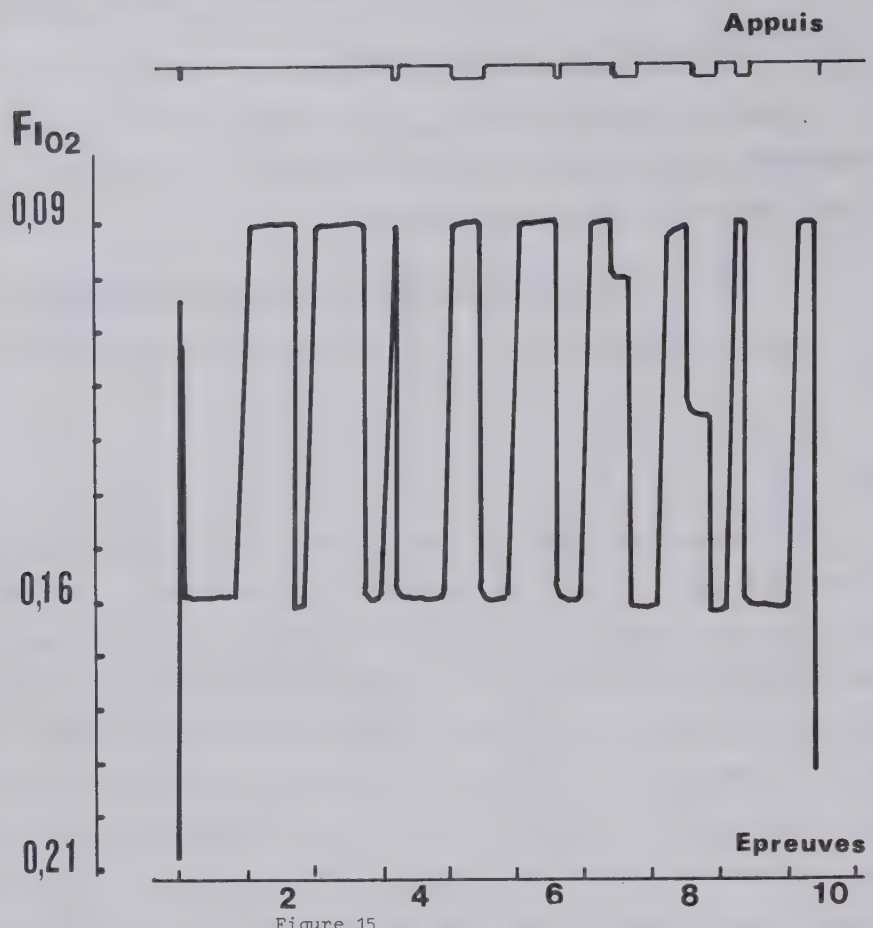


Figure 15

Courbe d'enregistrement du taux d'oxygène mesuré dans la chambre pendant la 6° séance d'apprentissage en créneaux, d'un rat

En ordonnée : F_{IO2} mesuré dans la chambre
En abscisse en bas : les 10 épreuves successives

L'enregistrement simultané des appuis et des lâchers du levier est porté en abscisse en haut : P (un appui se traduit par un décrochement du tracé vers le bas, un lâcher par un décrochement vers le haut).

Pendant les épreuves 1, 4, 5, 6, 9 et 10, le rat a appuyé sur le levier et relâché celui-ci, après un délai plus ou moins long. La longueur des décrochements sur le tracé P permet d'observer la durée de ces délais. C'est le lâcher qui déclenche l'incrément rapide de F_{IO2}. Pendant les épreuves 2 et 3 le rat n'a pas appuyé : il n'y a pas de décrochements sur le tracé P et F_{IO2} est revenu automatiquement à 0,16 après 4 minutes d'hypoxie.

Pendant les épreuves 7 et 8, après un ou plusieurs appuis (la fréquence de ces appuis ne permet pas de les distinguer sur le tracé), et l'obtention consécutive d'un incrément d'oxygène, le rat a maintenu la pression sur le levier, ce qui a eu pour effet d'interrompre l'augmentation de F_{IO2}. Après l'expiration du délai de 4 minutes F_{IO2} est revenu automatiquement à 0,16 sans que le rat ne soit intervenu.

Les performances réalisées par le rat pendant cette séance peuvent être caractérisées grâce à 2 critères .
D'une part le pourcentage d'épreuves interrompues : ici 6/10. D'autre part F_{IO2} moyen rétabli par le rat pendant la durée de la séance, obtenu par intégration de la courbe F_{IO2}. Ici F_{IO2} moyen réalisé est de 0,128.

On peut facilement comprendre que F_{IO2} moyen réalisé sera d'autant plus élevé que le nombre d'épreuves interrompues sera plus grand et que les appuis seront précoces.

Protocole général

Les séances d'apprentissage sont effectuées quotidiennement et aux mêmes heures durant 5 jours par semaine.

Au départ de chaque session, le mélange gazeux de balayage étant normoxique, l'animal est introduit dans la chambre. Après fermeture du tube, de la boîte insonorisée et de la cabine d'observation, le programmateur préréglé est mis en route.

Expériences

Chaque rat est soumis à 16 séances d'entraînement de 50 minutes, comportant chacune 10 épreuves. Toutes les 5 minutes la concentration d'oxygène dans le courant de balayage est automatiquement abaissée, jusqu'à $F_{I_{O2}} = 0,09$, à la vitesse de 0,0025 par seconde. A partir de $F_{I_{O2}} = 0,16$, à tout moment, une seule action du rat sur le levier interrompt cette hypoxie progressive et rétablit $F_{I_{O2}}$ à 0,16. Lorsque le rat n'a pas agi sur le levier pendant la diminution de $F_{I_{O2}}$, celle-ci s'arrête toujours à 0,09 pendant 4 minutes. Si le rat n'agit pas sur le levier pendant ce délai, $F_{I_{O2}}$ est rétabli automatiquement à 0,16 et l'épreuve comptée comme négative. Au contraire si le rat réagit sur le levier, soit pendant la période de décrément, soit pendant les 4 minutes consécutives, l'épreuve est comptée comme positive. En 50 minutes, 10 réponses positives ou négatives sont ainsi enregistrées. 8 réponses positives au cours de la séance constituent le critère d'acquisition de la réponse (fig. 15).

Résultats

Les rats apprennent très rapidement (dès la première séance) à se diriger dans le tube du côté de l'entré du mélange gazeux, et à appuyer sur le levier. Les échecs relevés à l'occasion des premières séances sont davantage imputables à un excès (maintien de l'appui sur le levier) qu'à une absence de réaction de la part des rats (fig. 15).

Les rats de 6 semaines et ceux de 16 semaines atteignent le critère d'apprentissage (80% de réponses positives) dans un temps non significativement différent (tableau IV) :

- le groupe A en 78 $\pm$ 14 épreuves (erreur type de la moyenne)
- le groupe B en 72 $\pm$ 8 épreuves (erreur type de la moyenne)

L'apprentissage des 2 groupes combinés (n = 17) s'effectue en moyenne en 74 $\pm$ 7 épreuves (fig. 16).

En fin d'apprentissage, le temps moyen séparant l'établissement de l'hypoxie à $F_{I_{O2}} = 0,09$, de la pression sur le levier est de : 23,74 $\pm$ 3,5 secondes.

.../...

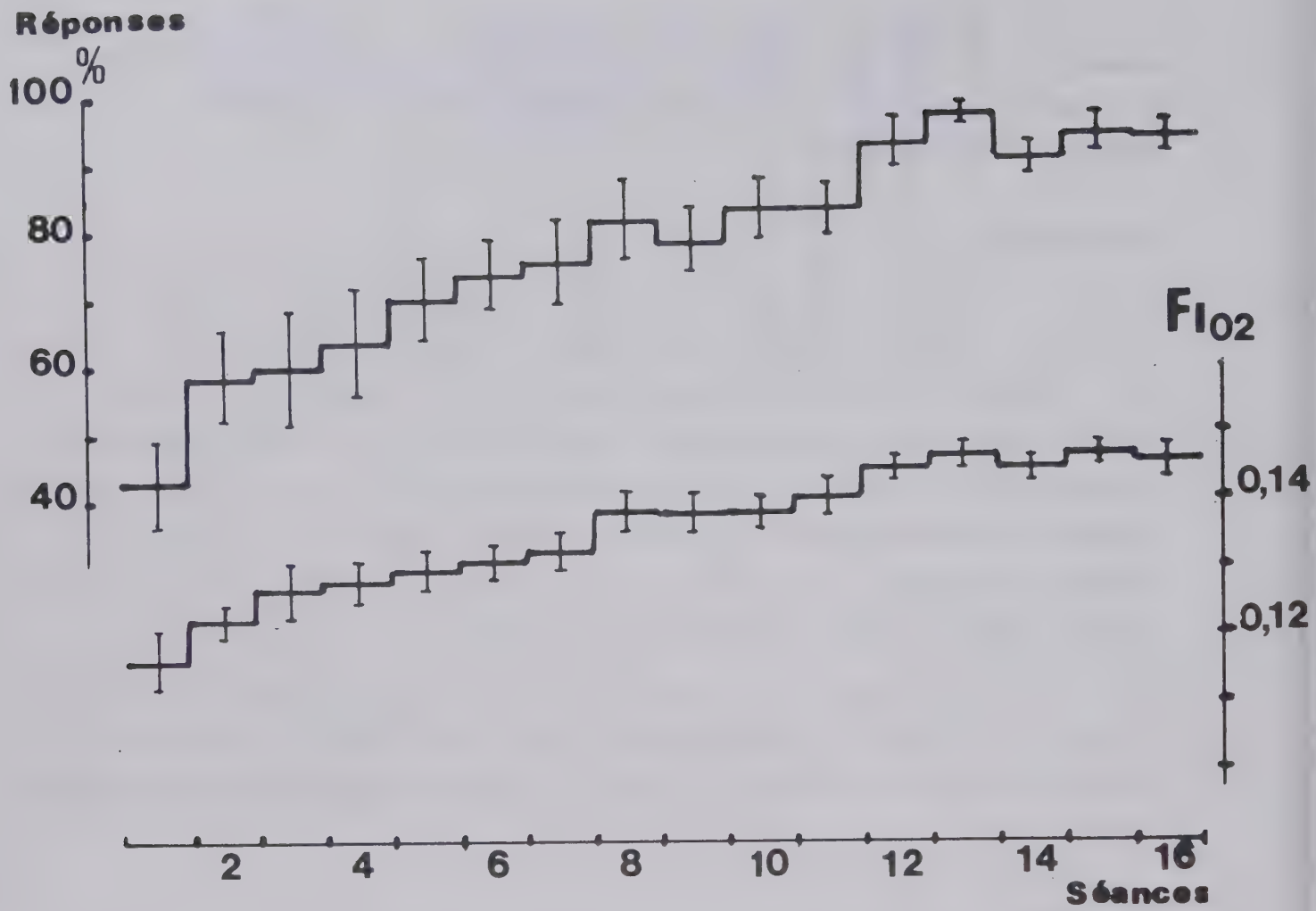


Figure 16

Performances moyennes de 17 rats (groupes A et B réunis) soumis à une série de 16 séances de programme en créneaux, analogues à la séance précédente (figure 15) et comportant chacune 10 épreuves.

Courbe supérieure : pourcentage de réponses positives

Courbe inférieure : F_{IO2} moyen réalisé au cours de chaque séance

En ordonnée : à gauche, pourcentage de réponses positives,
à droite F_{IO2}

En abscisse : séances successives

Chaque valeur est affectée de l'erreur-type sur la moyenne.

La courbe supérieure est une courbe d'apprentissage.

Nous avons défini arbitrairement un critère d'apprentissage correspondant à l'obtention de 80 % de réponses positives.

Séances	Groupe A		Groupe B	
	Pourcentage de réponses positives	$F_{I_{O2}}$ réalisé	Pourcentage de réponses positives	$F_{I_{O2}}$ réalisé
1	46 ± 10	0,114 ± 0,010	41,8 ± 8,4	0,118 ± 0,005
2	58 ± 15	0,126 ± 0,050	59,1 ± 7,2	0,122 ± 0,003
3	70 ± 19	0,134 ± 0,080	55,45 ± 9,4	0,123 ± 0,020
4	68 ± 18	0,128 ± 0,070	61,8 ± 9,3	0,128 ± 0,004
5	62 ± 16	0,124 ± 0,060	73,6 ± 6,3	0,133 ± 0,003
6	66 ± 11	0,126 ± 0,050	77,3 ± 6,5	0,134 ± 0,003
7	70 ± 11	0,127 ± 0,040	82,7 ± 7	0,135 ± 0,004
8	88 ± 7,5	0,141 ± 0,030	79 ± 8	0,137 ± 0,007
9	82 ± 9,2	0,139 ± 0,050	76,4 ± 7	0,137 ± 0,005
10	82 ± 12	0,142 ± 0,050	83,6 ± 4	0,137 ± 0,008
11	84 ± 9	0,148 ± 0,050	83 ± 6,5	0,137 ± 0,003
12	84 ± 10	0,141 ± 0,050	96,4 ± 2,3	0,146 ± 0,002
13	98 ± 2	0,149 ± 0,030	96,4 ± 2,3	0,145 ± 0,002
14	84 ± 3	0,145 ± 0,040	92,7 ± 3,2	0,144 ± 0,002
15	90 ± 10	0,148 ± 0,030	95,4 ± 9,4	0,146 ± 0,002
16	88 ± 7	0,139 ± 0,050	95,4 ± 3,5	0,147 ± 0,002

TABLEAU IV : Programme en créneaux : Performances réalisées par les groupes A et B au cours des 16 séances de l'apprentissage. Chiffres moyens obtenus pour 5 jeunes rats (groupe A) et 12 rats adultes (groupe B).

Conclusion - Discussion.

1 - Les résultats démontrent la capacité du rat placé dans une atmosphère hypoxique à apprendre rapidement une réponse instrumentale levant cette hypoxie.

2 - Il n'est pas douteux que cet apprentissage intervient sous l'effet du déficit d'oxygène. Au cours d'expérience pilotes nous avons contrôlé que l'animal, maintenu dans l'enceinte en normoxie et disposant d'un levier inefficace, n'apprenait pas à presser sur ce levier. Par ailleurs, nous avons vu précédemment que la réalisation d'"épreuves" à $F_{I_{O2}} > 0,15$ provoquait l'extinction du conditionnement.

.../...

3 - Dans les conditions expérimentales observées il est exclu que l'hypercapnie ou sa combinaison avec l'hypoxie ait pu jouer le rôle de facteur "conditionnant". Quelle que soit la séquence des variations de la concentration d'oxygène dans le courant de balayage, son débit est constant. Compte tenu de ce débit (10 mitres/minutes), et de la production maximale de CO_2 du rat, (90 ml par minute et par kg) on peut calculer que le degré maximal de confinement ne peut dépasser le niveau $F_{I_{CO_2}} = 0,0045$ très inférieur à toute action possible sur le comportement (Van SOMMERS, 1963 a). D'autre part un synchronisme de cette variation de F_{ICO2} avec les variations commandées par le programmateur ou le levier (qui eût pu faire soupçonner l'intervention du CO_2 dans l'apprentissage) est raisonnablement exclu.

4 - On peut éliminer comme facteurs possibles de motivation les stimulations externes concomitantes de l'abaissement de $F_{I_{O2}}$. Le dispositif expérimental exclut pratiquement cette simultanéité.

5 - Il est peu vraisemblable qu'un stimulus olfactif ait été associé à l'enrichissement de l'air de balayage en azote puisque le courant gazeux est filtré.

6 - Le bruit du programmateur et des vannes n'est pas spécifique de l'appauvrissement en oxygène. Nous avons pu, en outre, contrôler par enregistrement sur magnétophone qu'il était largement masqué par le bruit relativement intense mais constant de l'entrée du mélange gazeux dans l'enceinte.

7 - Enfin, ces divers stimulus externes, même constamment associés et de façon discriminative avec la diminution de $F_{I_{O2}}$ ne peuvent constituer l'éveil spécifique central de l'apprentissage d'une réponse "récompensée" seulement par l'élévation de $F_{I_{O2}}$. Ces stimulus associés ne peuvent, tout au plus, qu'être utilisés, au cours ou en fin d'apprentissage, pour une anticipation de la réponse. Or, nous n'observons pas en fait de telles réponses anticipées dans nos conditions expérimentales.

8 - L'hypoxie ambiante et la réduction de $F_{I_{O2}}$ efficaces pour l'apprentissage d'une réponse comportementale d'acquisition d'oxygène, ne sont pas quelconques. Comme les expériences précédentes l'ont mis en évidence (Recherche des délais de réaction avec l'appareillage de 1° type) nous observons que l'apprentissage ne s'effectue que dans une marge d'hypoxie comprise entre $F_{I_{O2}} = 0,13$ et $F_{I_{O2}} = 0,06$.
Nous avons constamment contrôlé que le rat n'apprend à presser le levier pour relever la concentration en oxygène de son atmosphère ambiante que sous l'effet d'un abaissement de cette concentration à un niveau égal ou inférieur

.../...

à 13% ($F_{I_{O2}}$ = 0,13). Dans la marge située entre ce niveau et la normoxie, l'apprentissage n'est pas obtenu. Le choix de $F_{I_{O2}}$ = 0,09 dans le protocole d'apprentissage ici utilisé, était guidé par cette donnée antérieurement établie (voir conclusion de Recherche des délais de réaction avec l'appareillage de 1° type).

9 - Rapidité de l'apprentissage

Cet apprentissage d'une réponse respiratoire est rapide. Le critère de 80% de réponses correctes est atteint, on l'a vu, en moyenne à la septième session et après 74 épreuves ou essais. Dans la mesure ou divers types d'apprentissage, compte tenu des différences de procédures, peuvent être comparés, cette rapidité est analogue à celle que l'on observe dans certains conditionnements d'évitement. Des évitements complets en un seul essai ne sont réalisés, on le sait, que lorsque l'existence d'un stimulus externe acquiert la propriété d'un stimulus conditionné. Le fait que l'acquisition de la réponse pour l'oxygène n'atteint pas la rapidité extrême de ces réponses d'évitements nociceptifs, semble confirmer qu'un stimulus conditionné, que serait par exemple une odeur de l'oxygène, n'y intervient pas.

10 - Rapidité de la réponse

Autre caractéristique de cet apprentissage : l'état de déficit, inducteur à la fois de l'apprentissage et de l'exécution de la réponse apprise, est établi sans délai. Chez les 17 rats soumis au premier protocole, la latence de réponse à la fin de l'apprentissage est en moyenne de trente secondes (24,74 $\pm$ 3,5). Ce temps, ici suffisant pour induire l'éveil comportemental, est extrêmement faible comparé aux longues périodes de privation (d'ailleurs mal définies) nécessaires dans les apprentissages récompensés par l'aliment ou, à un moindre degré, l'eau.

11 - Ce dernier point est la conséquence de l'absence de mécanisme de réserve ou d'épargne de l'organisme à l'égard de l'oxygène, et cette absence de satiété confère au conditionnement respiratoire un caractère inépuisable très particulier.

.../...

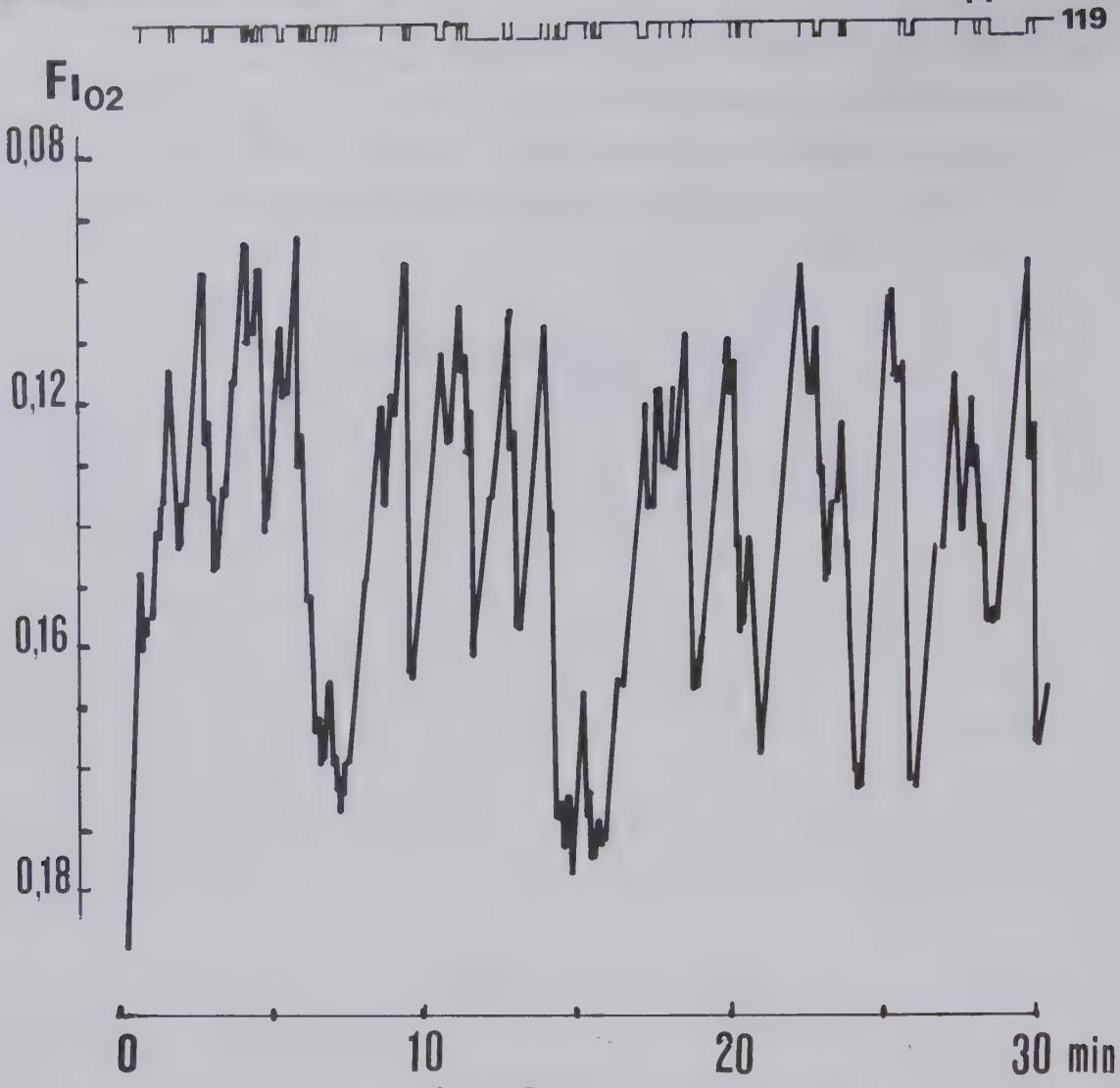


Figure 17

Courbe d'enregistrement du taux d'oxygène mesuré dans la chambre pendant une séance de 30 minutes, suivant le programme en dents de scie.

En ordonnée : F_{IO2} mesuré dans la chambre

En abscisse : en haut : enregistrement des appuis sur le levier
(un appui se traduit par un décrochement du tracé vers le bas)

en bas : le temps

Les performances réalisées par le rat pendant cette séance peuvent être caractérisées par 3 critères.

1 - Le nombre total d'appuis : ici 119, ce qui correspond approximativement à une fréquence moyenne de 4 appuis par minute

2 - F_{IO2} moyen réalisé par le rat pendant la durée de la séance, obtenu par intégration de la courbe F_{IO2}
ici F_{IO2} moyen = 0,137

3 - Le seuil moyen de réaction instrumentale : correspondant à la moyenne des seuils de réactions (pics de la courbe F_{IO2})
ici le seuil moyen mesuré est de 0,127 $\pm$ 0,003

Seules les interventions du rat sur le levier interrompent le décrément de F_{IO2} et provoquent son relèvement temporaire d'une amplitude préréglée qui caractérise le renforcement
ici le renforcement est de 0,02.

III - Réponses à des hypoxies en dents de scie

Protocole général (fig. 17)

Les rats sont soumis à une diminution lente de F_{IO2} à la vitesse de 0,035 par minute suivant un programme "en dents de scie". La pression sur le levier commande l'arrêt de la décroissance de F_{IO2} et son relèvement temporaire d'une amplitude préréglée (0,16 au maximum et 0,02 au minimum). La diminution de F_{IO2} reprend alors sans délai . Au contraire du programme précédent, les incréments de F_{IO2} dépendent ici uniquement des pressions du rat sur le levier et de leur fréquence. Un réglage préalable permet d'ajuster la vitesse du décrément de F_{IO2}. Un autre réglage permet de faire varier l'amplitude du renforcement. Les séances sont de 30 minutes.

A) Programme en dents de scie sans apprentissage préalable avec le programme en créneaux.

Dans nos premières expériences les animaux subissent directement un décrément de F_{IO2} sans interruption de celui-ci à une valeur minimale plancher (en cas d'absence de pression du rat sur le levier).

D'autre part, pour accélérer l'apprentissage, et éviter que les rats ne se retournent et se tiennent à l'opposé du levier, le diamètre de la chambre est adapté à la taille de l'animal (5 - 5,8 et 6,5 cm)

Protocole particulier

Après élimination des inaptes, (au cours de 10 séances préalables), les rats sont soumis, par lots de 10, à 10 séances successives identiques caractérisées par 3 types différents de renforcement. Chaque type de renforcement correspond à une amplitude différente du relèvement de F_{IO2} provoqué par la pression sur le levier. Pour le renforcement d'amplitude 1 l'augmentation de F_{IO2} est de 0,02, pour le renforcement d'amplitude 2,elle est de 0,05 et pour le renforcement d'amplitude 3 elle est de 0,11.

Sur un groupe particulier de 10 animaux (animaux du groupe 5), nous procédons pendant les 10 séances d'apprentissage, avec un renforcement d'amplitude 3, à l'enregistrement de la fréquence ventilatoire par pneumographie, grâce à une jauge de contrainte, fixée par une sangle sur le thorax, et reliée par un fil souple, passant à travers une paroi de la chambre, à un enregistreur, par l'intermédiaire d'un préamplificateur.

Animaux

Le tableau V donne les poids moyens des rats utilisés.

Le groupe 1 bénéficie du renforcement d'amplitude 1

Le groupe 2 bénéficie du renforcement d'amplitude 2

Les groupes 3, 4 et 5 bénéficient du renforcement d'amplitude 3.

.../...

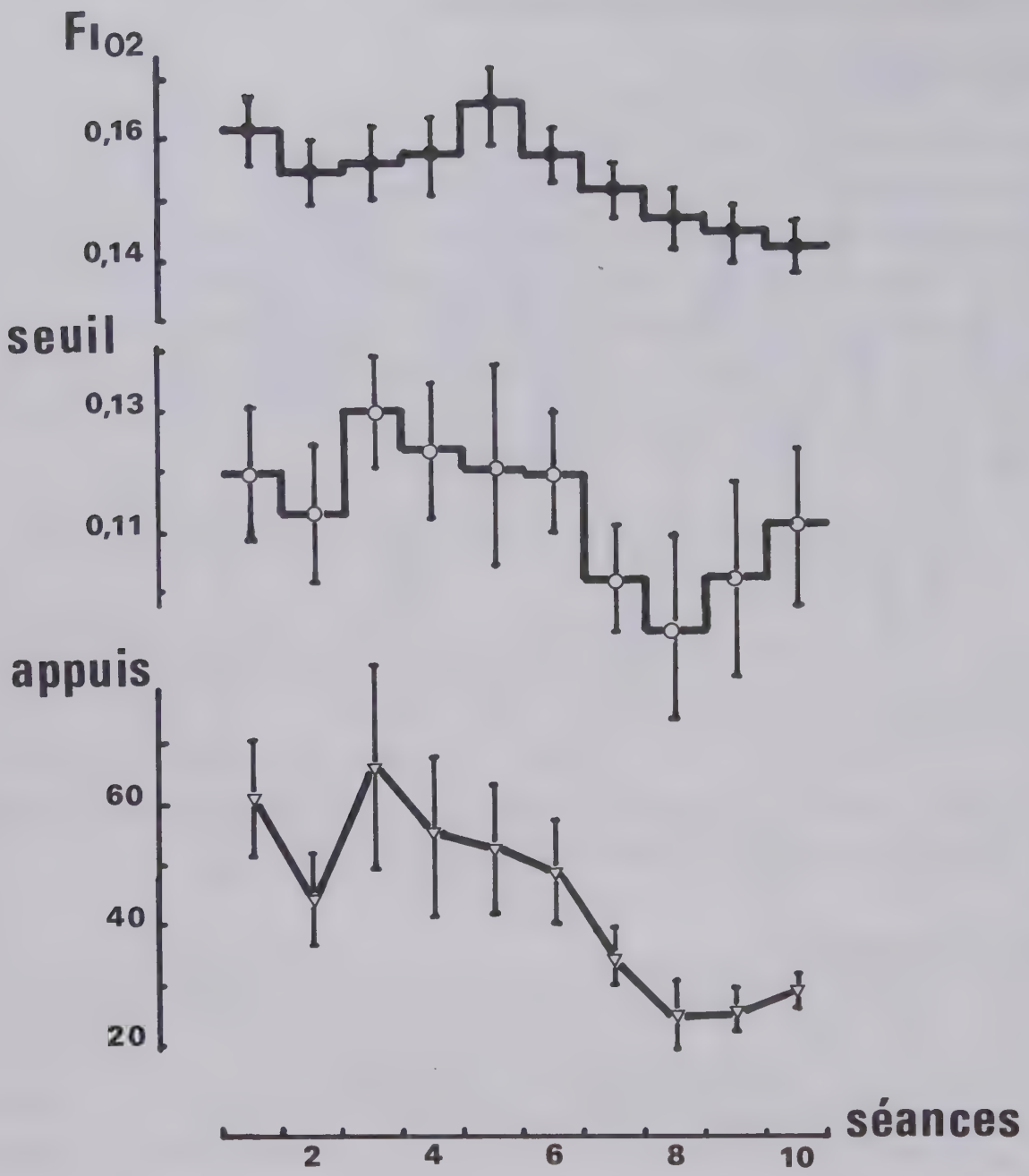


Figure 18

Programme en dents de scie, sans apprentissage préalable avec le programme en créneaux, et sans limitation de FI_{02} plancher

Performances moyennes de 10 rats soumis à 10 séances successives analogues à la séance de la figure 17 mais avec un renforcement de 0,11 au lieu de 0,02.

En abscisse : séances successives

En ordonnée de haut en bas : FI_{02} moyen
Seuil moyen de réaction instrumentale
Nombre total d'appuis
) réalisés par les rats à chaque séance

Les valeurs sont affectées de part et d'autre de l'erreur-type sur la moyenne.

Les valeurs moyennes de FI_{02} diminuent de façon significative entre la première et la dernière séance alors que le seuil moyen reste stable.

	Poids moyens (en grammes)				
	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5
Début d'apprentissage	192 ± 3,2	218 ± 6,5	211 ± 7	207 ± 10	290 ± 10
Fin d'apprentissage	251 ± 3	262 ± 4,5	255 ± 3	245 ± 12	320 ± 12

Tableau V : Poids moyen des rats subissant le programme en dents de scie sans apprentissage préalable avec le programme en créneaux.

Résultats :

L'enregistrement simultané de la courbe F_{IO2} de la chambre et des actions sur le levier (fig. 17) permet de définir 3 critères :

1 - Le nombre total d'appuis effectué par le rat pendant chaque séance.

2 - F_{IO2} moyen réalisé par le rat grâce à ses appuis pendant la durée de chaque séance (calculé par planimétrie de la courbe d'enregistrement ou grâce à un intégrateur numérique)

3 - Le seuil moyen de réaction à l'hypoxie correspondant à la moyenne des F_{IO2} atteints à l'occasion de chacune des interventions du rat. (ces seuils correspondent aux pics de la courbe d'enregistrement de F_{IO2}).

La figure 17 donne l'exemple d'un enregistrement où le rat bénéficie d'un renforcement d'amplitude 1 (augmentation de F_{IO2} = 0,02), et réalise une ambiance à F_{IO2} moyen = 0,137, avec un seuil = 0,127 et un nombre total d'appuis de 119.

Remarque

1 Ce programme est beaucoup plus difficile pour le rat que le précédent puisque seules ses interventions provoquent une augmentation de F_{IO2}

2 Ce programme montre clairement que le rat parvient à réguler F_{IO2} dans son atmosphère

3 Il montre aussi le caractère inépuisable de la réponse par suite de l'absence de phénomène de réserve ou d'épargne d'oxygène dans l'organisme.

.../...

La figure 18 donne un exemple de l'évolution, au cours des 10 séances successives de 30 minutes, des performances moyennes de 10 rats soumis à un renforcement d'amplitude 3 (augmentation de F_{IO2} = 0,11).

Dans ce cas on assiste à une diminution significative de F_{IO2} moyen.

Nous avons rassemblé sur le tableau VI les performances moyennes obtenues au cours des 10 séances de 30 minutes, par les 5 groupes de rats bénéficiant des 3 types de renforcement.

On peut observer que si F_{IO2} rétabli par le rat augmente de façon significative avec l'amplitude du renforcement (ce qui s'explique facilement) par contre le seuil moyen de réaction du rat et le nombre moyen d'appuis varient indépendamment de ce renforcement.

Groupe	1	2	3	4	5
Renforcement	1	2	3	3	3
Seuil	0,113 ± 0,06	0,107 ± 0,06	0,130 ± 0,06	0,119 ± 0,05	0,121 ± 0,06
F_{IO2} rétabli	0,142 ± 0,03	0,153 ± 0,02	0,173 ± 0,02	0,175 ± 0,03	0,158 ± 0,02
Nbre total d'appuis	67 ± 36	45 ± 32	73 ± 32	75 ± 28	55 ± 38

TABLEAU VI : Performance comparée de 5 groupes de 10 rats bénéficiant de 3 types de renforcement pendant des séances de 30 minutes.

Enregistrement de la ventilation :

La confrontation, pendant chaque séance, de la courbe des variations de F_{IO2} réalisé dans l'enceinte et simultanément du pneumogramme du rat, bénéficiant par ailleurs d'un renforcement de type 3 (amplitude d'incrément de F_{IO2} = 0,11), permet d'établir l'évolution des fréquences respiratoires en fonction de F_{IO2}. Les chiffres moyens sont calculés à partir des résultats relevés sur 10 rats pendant 10 séances consécutives (tableau VII, fig. 19).

A cette occasion on peut faire plusieurs observations :

1 - L'augmentation de la fréquence respiratoire, consécutive à l'hypoxie, n'est significative qu'à partir de F_{IO2} = 0,14.

2 - Le maximum de la réaction ventilatoire se trouve correspondre à F_{IO2} = 0,07, alors que pour les valeurs plus faibles de F_{IO2} la réaction s'effondre. Nous retrouvons ici encore la preuve que les limites physiologiques de la réaction du rat à l'hypoxie sont atteintes.

.../...

3 - Alors que la valeur supérieure $F_{I_{O2}} = 0,14$ traduit sur le plan neurovégétatif le seuil à partir duquel l'organisme du rat compense la diminution de l'oxygène disponible dans son sang et ses cellules par un hyperventilation, la valeur inférieure $F_{I_{O2}} = 0,06$ correspond à la limite au-delà de laquelle la compensation ventilatoire n'est plus suffisante pour éviter que les cellules les plus sensibles de l'organisme (les cellules du système nerveux central) ne souffrent rapidement du manque d'oxygène.

$F_{I_{O2}}$	Nombre de rats	Fréquence moyenne	comparaison *		Nombre de mesures
			t	p	
0,20	10	107,50 ± 4,14			144
0,19	10	108,6 ± 4,22	NS		246
0,18	10	11,42 ± 4,51	NS		139
0,17	10	114,20 ± 5,05	NS		119
0,16	10	117,19 ± 5,55	NS		100
0,15	10	119,80 ± 4,76	NS		112
0,14	10	123,58 ± 5,38	2,36	0,05	87
0,13	"	127,29 ± 5,20	2,97	0,01	94
0,12	"	131,68 ± 4,05	4,77	< 0,001	100
0,11	"	135,64 ± 4,93	4,36	< 0,001	83
0,10	"	137,82 ± 5,25	4,53	< 0,001	97
0,09	"	142,13 ± 5,59	4,97	< 0,001	59
0,08	"	146,49 ± 4,93	6,05	< 0,001	76
0,07	"	151,81 ± 5,89	6,24	< 0,001	72
0,06	8	151,15 ± 7,5	6,05	< 0,001	41
0,05	8	150,16 ± 7,3			33

TABLEAU VII : Fréquences respiratoires moyennes relevées sur 10 rats ** soumis à un apprentissage en dents de scie avec un renforcement d'amplitude 3

* Comparaisons des moyennes obtenues aux différents $F_{I_{O2}}$ avec la moyenne obtenue à $F_{I_{O2}} = 0,21$.

** Rappelons que les poids moyens de ces 10 rats sont à la 1° séance de 290 ± 10 g. et à la 10° séance de 320 ± 12 g.

.../...

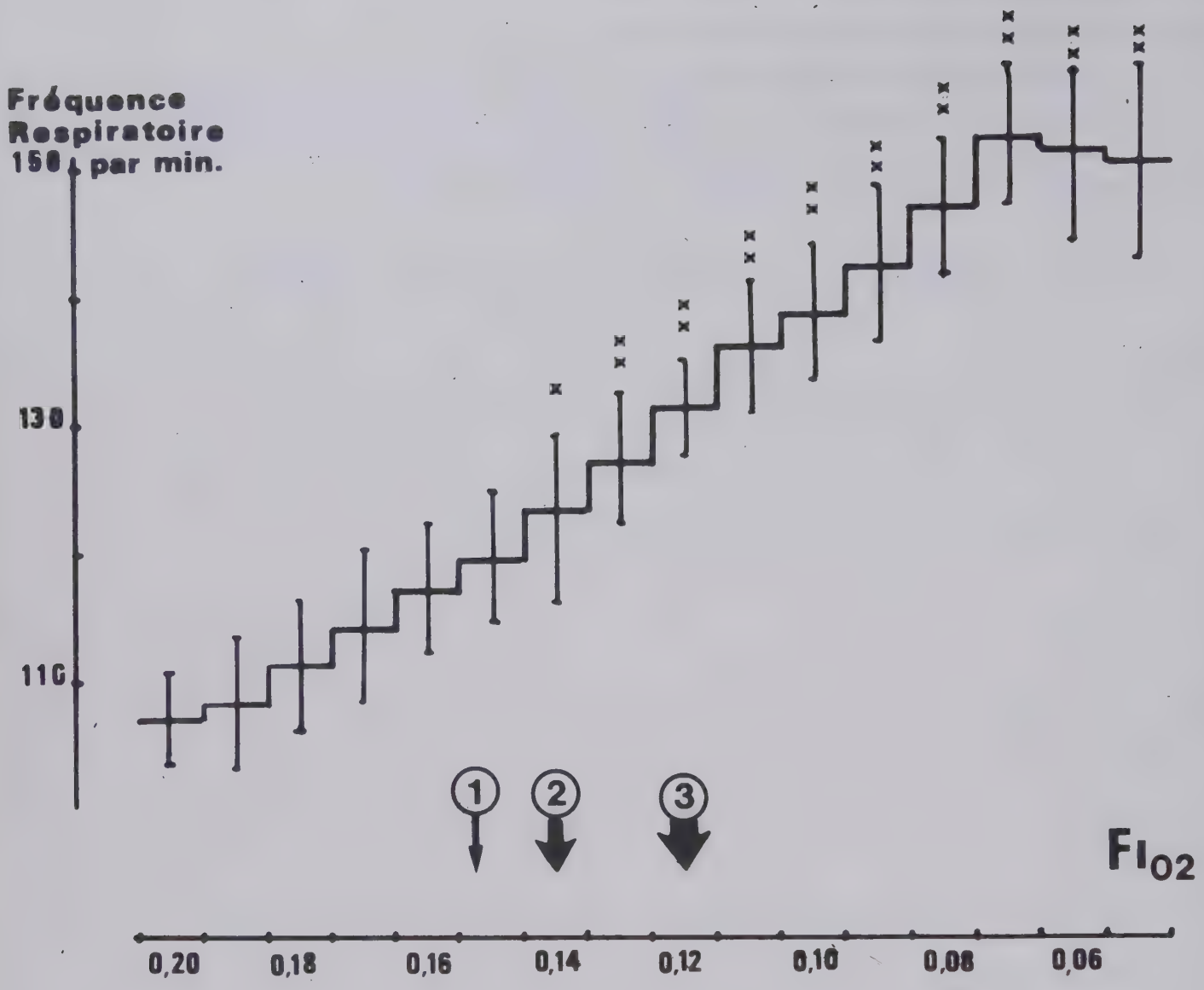


Figure 19

Réaction ventilatoire moyenne de 10 rats pendant les 10 séances d'un programme en dents de scie sans limitation de $F_{I_{O2}}$ plancher.
($F_{I_{O2}}$ en fonction de $F_{I_{O2}}$)
En ordonnée : fréquence respiratoire
En abscisse : $F_{I_{O2}}$
Les valeurs sont affectées de part et d'autre de l'erreur type sur la moyenne.
Comparaison des moyennes obtenues avec la moyenne obtenue en normoxie :
* différence significative pour $p = 0,05$
** différence hautement significative pour $p \leqslant 0,01$
1 - $F_{I_{O2}}$ moyen rétabli
2 - Seuil de réaction ventilatoire
3 - Seuil de réaction instrumentale
(voir performances réalisées sur la fig. 18)

4 - Sur la courbe de la fig. 19 nous avons fait figurer, outre le seuil de réaction ventilatoire (F_{IO2} = 0,140) le seuil de réaction instrumentale (F_{IO2} = 0,121) et F_{IO2} moyen rétabli (F_{IO2} = 0,158) par le même groupe de rats pendant l'apprentissage. On peut noter que le seuil de réaction ventilatoire est situé entre le seuil de réaction instrumental et F_{IO2} moyen rétabli. En outre le seuil de réaction ventilatoire ainsi mesuré se trouve situé entre les seuils de réaction instrumentale et les F_{IO2} rétablis de tous les exemples d'apprentissage en dents de scie précités (voir tableau VI).

5 - On peut expliquer facilement que le seuil de réaction instrumentale soit situé (entre F_{IO2} = 0,100 et F_{IO2} = 0,130) à une valeur de F_{IO2} inférieure au seuil de réaction ventilatoire. En effet, sans préjuger du rôle de l'hyperventilation consécutive à l'hypoxie dans la mise en alerte de l'organisme pour le déclenchement du réflexe conditionné, (ce point sera discuté dans la deuxième partie de notre travail)nous pouvons toutefois considérer qu'elle traduit la mise en éveil* de l'organisme à l'égard du manque d'oxygène. Dans ces conditions, lorsqu'il est mis en alerte, l'animal met un certain temps à réagir, puisqu'il doit presser puis relâcher le levier, délai pendant lequel F_{IO2} continue à diminuer. De plus la récompense n'est pas instantanée.

6 - F_{IO2} rétabli par le rat traduit un niveau d'oxygénation satisfaisant pour l'animal (compte tenu de sa régulation ventilatoire somatique). Il se trouve donc au-delà du seuil de réaction ventilatoire, dans une zone de relative indifférence à l'égard de la motivation hypoxique c'est à dire pour $F_{IO2} > 0,14$. Cette constatation confirme nos premiers résultats concernant les réactions du rat à des hypoxies en créneaux (fig. 14).

7 - L'observation des rats soumis pendant le conditionnement à des ambiances à $F_{IO2} < 0,06$ nous montre ici encore ce que nous avions déjà remarqué à l'occasion de l'expérimentation en créneaux : l'apparition de phénomène convulsifs qui sont défavorables au conditionnement. Lorsqu'ils tardent à réagir et sont soumis à des F_{IO2} par exemple de 0,04, les rats laissent le levier, et se débattent convulsivement. L'intervention de l'expérimentateur, pour ramener l'ambiance à des niveaux de F_{IO2} supérieurs, bien souvent n'améliore pas le comportement instrumental du rat. On assiste toujours alors à une extinction du conditionnement.

* (on sait qu'un sujet peut percevoir les sensations respiratoires de façon suffisamment explicite pour les utiliser dans le contrôle conscient de la respiration (BACKERS et TENNEY 1970)

.../...

De nombreux rats continuent jusqu'à la dernière séance à se laisser "surprendre" par le décrément de $F_{I_{O2}}$ en présentant chaque fois des réactions convulsives pour $F_{I_{O2}} < 0,06$.
Dans l'espoir de favoriser l'apprentissage il n'était donc pas judicieux de penser utiliser les faibles teneurs en oxygène pour "corriger" ainsi les rats chaque fois qu'ils oublieraient d'agir sur le levier. Nous pensons à ce sujet que les échecs de WEINSTEIN (1963) dans sa tentative d'obtenir un conditionnement du pigeon à l'oxygène peuvent être imputés à l'utilisation de périodes d'anoxies brutales, défavorables, nous l'avons vu, à un apprentissage.

8 - La comparaison des performances de rats utilisant une chambre de diamètre suffisamment réduit pour empêcher qu'ils ne puissent se retourner, avec celles de rats placés dans un tube de grand diamètre, nous montre que cette contrainte ne présente aucun intérêt dans le conditionnement. A partir du moment où le rat comprend l'utilisation du levier réponse, il ne cherche aucunement à se retourner.

B) Programme en dents de scie après passage par le programme en créneaux et obtention du critère d'apprentissage

Tous les animaux disposent de la chambre de grand diamètre dans laquelle ils peuvent se retourner.

Le décrément de $F_{I_{O2}}$ est limité à une valeur minimale plancher $F_{I_{O2}} = 0,06$.

1 - Première expérimentation

Protocole :

Une première expérimentation sur 5 rats permet de noter que le passage par le premier programme en créneaux facilite l'apprentissage ultérieur avec le programme en dents de scie.

5 rats après avoir subi le programme en dents de scie et atteint le critère d'apprentissage sont soumis, après un délai de 7 semaines et sans réapprentissage préalable, à un nouveau programme de réponse. Les rats subissent 25 séances ou sessions de 30 minutes. Le programmateur est réglé de telle façon qu'en l'absence de pressions du rat sur le levier la concentration en oxygène du courant de balayage est constamment abaissée suivant une pente de -3,5% par mn, dans une marge entre un plafond de 21% $F_{I_{O2}} = 0,21$ et un plancher de 6% $F_{I_{O2}} = 0,06$. A tout moment une seule action du rat sur le levier, d'une part interrompt le décrément continu et, d'autre part commande l'élévation quasi-rectangulaire d'une valeur fixe de 2% de la concentration

.../...

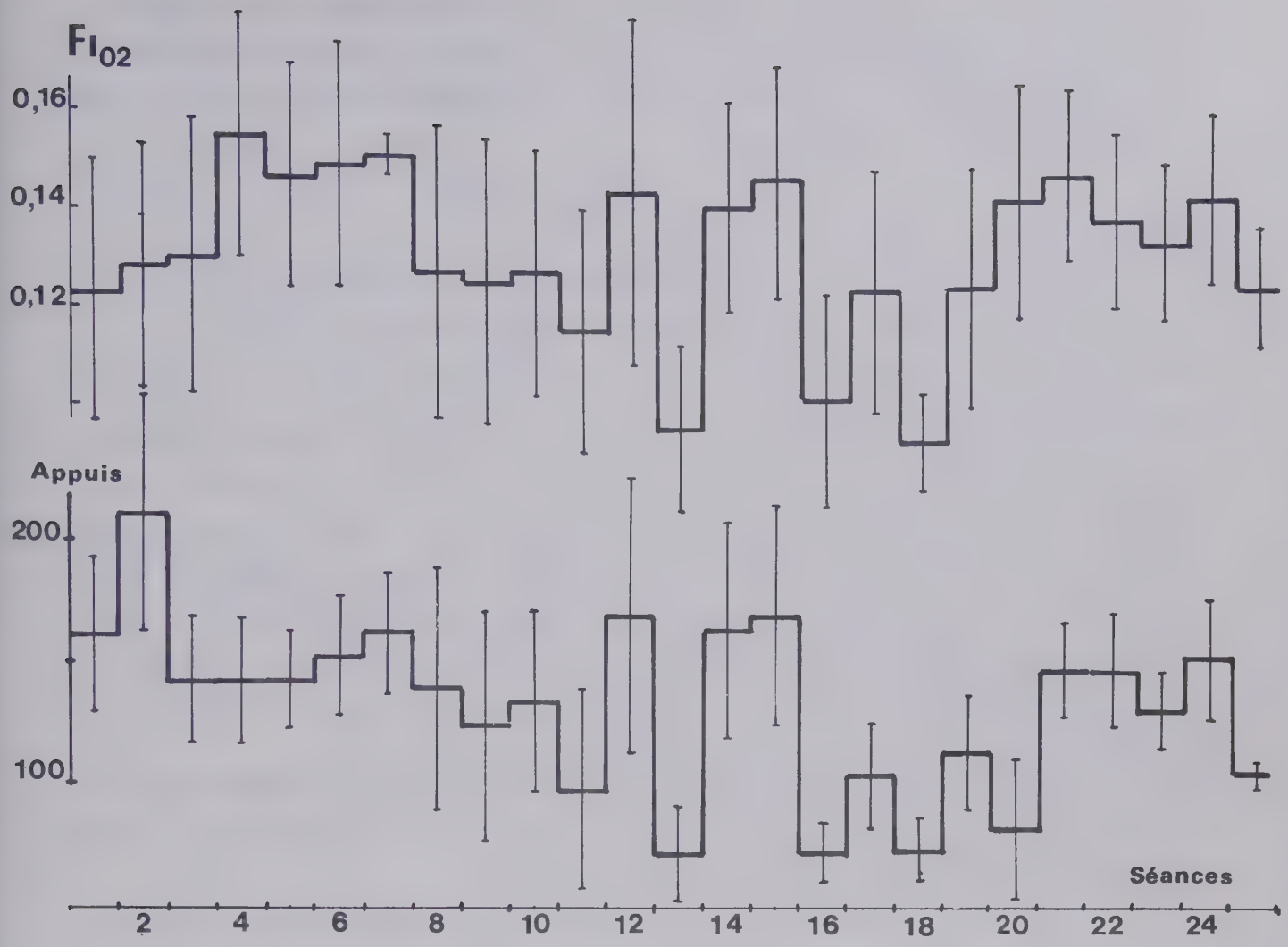


Figure 20

Programme en dents de scie après apprentissage préalable avec le programme en créneaux, et avec limitation de FI_{02} plancher à 0,06.

Performances moyennes de 5 rats

Vitesse de décrément de FI_{02} = 0,03 par minute

Le renforcement est de 0,02

En haut : FI_{02} moyen réalisé dans la chambre pendant chaque séance

En bas : nombre moyen d'appuis effectués pendant chaque séance

En abscisse : séances successives

En ordonnée : en haut FI_{02}

en bas nombre moyen d'appuis par séance

Chaque valeur est affectée de part et d'autre de l'erreur-type sur la moyenne.

La valeur moyenne de FI_{02} se situe à 0,13.

en oxygène de l'atmosphère de l'enceinte. Le décrément automatique de 3,5 % par minute reprend alors sans délai à partir du niveau établi par l'animal. Au contraire du programme d'apprentissage en créneaux, la pression partielle d'oxygène instantanée et moyenne est donc ici dépendante des pressions du rat sur le levier et de leur fréquence.

Résultats :

Au cours des 25 séances successives de 30 minutes, les rats établissent dans l'enceinte, par des pressions répétées sur le levier, une atmosphère à $F_{I_{O2}}$ variant entre les valeurs extrêmes de 0,09 et 0,16. La moyenne des $F_{I_{O2}}$ pour les 25 séances sur les 5 sujets est de 0,13 $\pm$ 0,025. La fréquence moyenne d'appuis est de 130 par séances, soit approximativement 4 appuis par minute. La courbe moyenne d'évolution des réponses au cours des séances successives (fig. 20) montre que les variations entre la première et la dernière séance ne présentent pas de différences significatives, tant en ce qui concerne $F_{I_{O2}}$ moyen (qui passe de 0,122 $\pm$ 0,027 à 0,124 $\pm$ 0,025), que le nombre moyen d'appuis (qui passe de 161 $\pm$ 31 à 105 $\pm$ 6, avec p = 0,05).

1 - Nous observons que le passage par le programme en créneaux facilite l'apprentissage du second programme en dents de scie.

2 - Le rat ne presse généralement le levier pour arrêter le décrément et obtenir une élévation de 2% de la concentration d'oxygène, que lorsque cette concentration est devenue inférieure à 13%.

3 - Le rat, mis en situation de s'opposer activement à une baisse de la concentration en oxygène de son atmosphère ambiante et de la rétablir à un niveau quelconque entre la normoxie et 6%, presse sur le levier pour réaliser une concentration moyenne de 13% environ ($F_{I_{O2}}$ = 0,13). Ce fait permet d'affirmer que dans un état d'hypoxie telle que $F_{I_{O2}} < 0,12$ qui déclenche la réponse, une élévation de $F_{I_{O2}}$ n'est "récompensante" ou "renforçante" pour le rat qu'à $F_{I_{O2}}$ = 0,13, c'est à dire jusqu'à la suppression du niveau initiateur.

2 - Deuxième expérimentation

Protocole

Cette expérimentation de longue durée (2 mois et demi) permet d'apprécier le rôle du renforcement sur les performances. Deux lots identiques de 5 rats sont soumis à un apprentissage en créneaux jusqu'à acquisition du critère d'apprentissage de la réponse (16 séances).

Un mois plus tard les rats subissent un apprentissage avec un programme en dents de scie analogue à celui décrit ci-dessus mais sont partagés en 2 lots qui bénéficient de 2 renforcements différents.

.../...

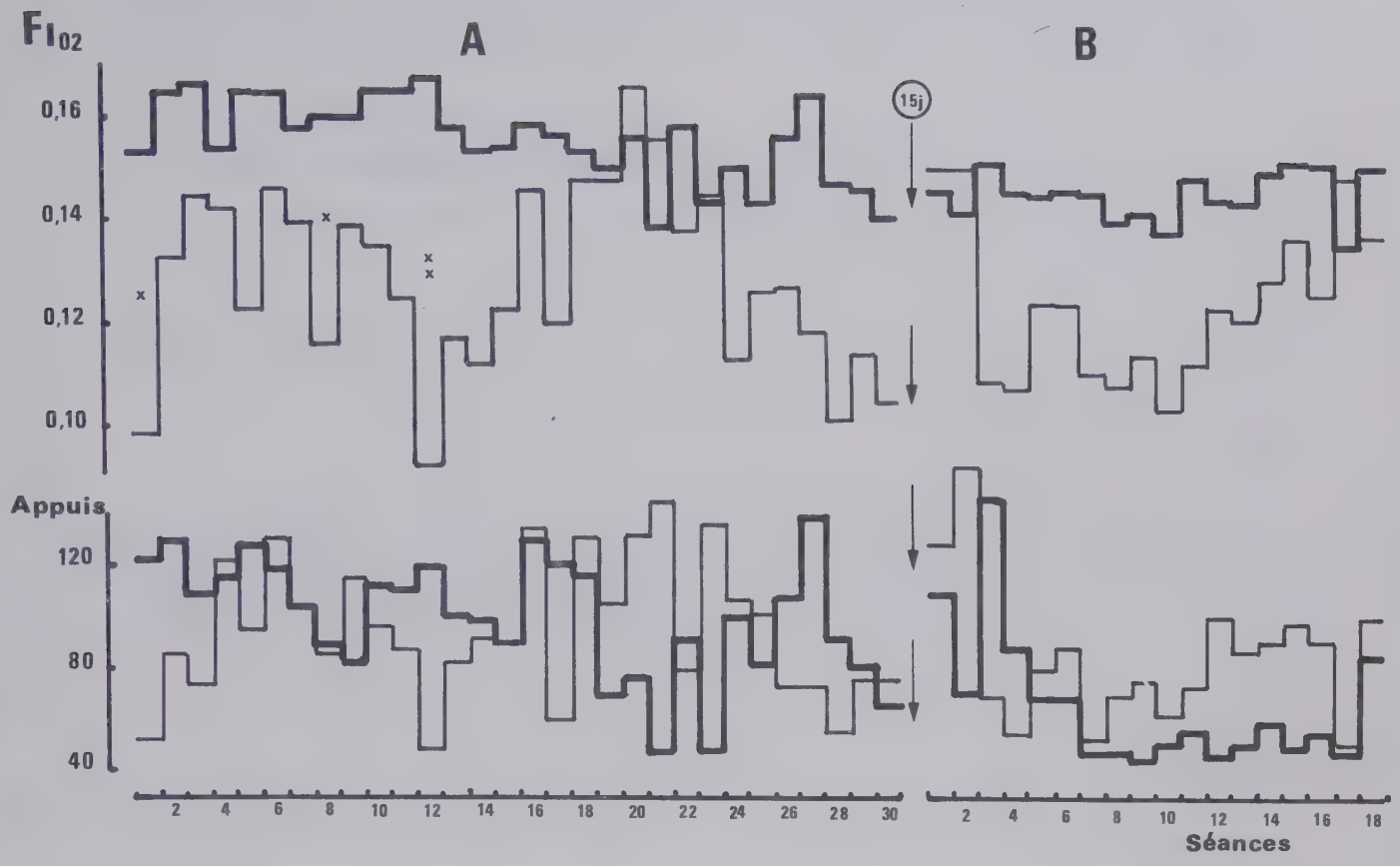


Figure 21

Programme en dents de scie

Performance réalisées au cours du programme en dents de scie en fonction du renforcement.

En traits gras : régulation réalisée par 5 rats bénéficiant d'un renforcement à amplitude maximale ($F_{I_{O2}} = 0,16$)

En traits fins régulation réalisée par 5 rats bénéficiant d'un renforcement à amplitude minimale ($F_{I_{O2}} = 0,02$)

- Courbes supérieures : $F_{I_{O2}}$ moyen rétabli par séance
- Courbes inférieures : nombre d'appuis réalisés par séance

En abscisse : séances successives phase A : 30 séances
phase B : 18 séances après une interruption de 15 jours

En ordonnée : en haut : $F_{I_{O2}}$
" : en bas : nombre d'appuis

Comparaison des $F_{I_{O2}}$ moyens

* différence significative pour $p = 0,05$

** " " " $p < 0,01$

Le lot à renforcement maximal bénéficie, en appuyant sur le levier, d'une augmentation de F_{IO2} correspondant à 0,16, alors que le lot à renforcement minimal ne bénéficie, par action sur le levier, que d'une augmentation de F_{IO2} de 0,02.

Les séances sont ainsi réparties : 30 séances quotidiennes successives de 30 minutes suivies d'un repos de 15 jours puis de 17 séances quotidiennes successives de 30 minutes.

Animaux

Le tableau VIII donne l'évolution pondérale des différents animaux utilisés en fonction du type de renforcement.

Renforcement	Programme en créneaux	Programme en dents de scie		comparaison entre 1 et 2	
		début (1)	fin (2)	t	p
Minimal	480 ± 50	520 ± 36	632 ± 30	1,03	NS
Maximal		530 ± 58	681 ± 26	2,3	0,05

TABLEAU VIII : Poids moyen (et erreur type de la moyenne) en grammes des 2 lots de rats bénéficiant d'un renforcement maximal ou minimal et évolution de la croissance pondérale à l'intérieur de chacun des lots.

Résultats

La comparaison des performances réalisées par les deux groupes de rats bénéficiant de 2 types de renforcement (fig. 21 et tableau IX) fait apparaître un certain nombre de résultats intéressants.

1 - F_{IO2} rétabli

Au cours des séances successives on assiste à une diminution de la différence entre les performances des deux groupes de rats. En effet, si au niveau de la phase A on trouve souvent une différence significative à l'avantage des rats à renforcement maximal (lors de la 1ère séance : $t = 2,61$, $= 0,05$, de la 8ème séance : $t = 2,43$, $= 0,05$ et de la 12ème séance : $t = 5,41$, $< 0,01$), au niveau de la phase B on ne note de différences significatives à aucune des 18 séances (figure 21).

.../...

En réalité chez les rats à renforcement maximal la valeur de F_{IO2} diminue de façon significative entre les phases A et B alors qu'elle se maintient à un niveau sensiblement constant chez les rats à renforcement minimal. (tableau IX)

2 - Nombre d'appuis

Le phénomène provient de ce que les rats à renforcement maximal diminuent le nombre d'appuis de façon significative entre les phases A et B alors que les rats à renforcement minimal ne le modifient pas. (tableau IX)

3 - Répartition des appuis (fig. 22 - tableau IX)

Si N1 = nombre d'appuis effectués alors que l'ambiance est à $F_{IO2} < 0,13$ et N2 = nombre d'appuis effectués alors que l'ambiance est à $F_{IO2} > 0,13$, on observe une augmentation progressive significative du rapport N1/N2 pour les 2 lots d'animaux. Cette expérimentation permet de confirmer la valeur seuil $F_{IO2} = 0,13$.

Le rapport N1/N2 est en général plus élevé chez les rats à faible renforcement. Selon nous ceci peut s'expliquer par le fait que les rats ne bénéficiant que d'un faible renforcement sont plus fréquemment exposés à des taux d'oxygène inférieurs à 13 % puisque leurs interventions ne leur procurent chaque fois que de faibles augmentations de F_{IO2}.

4 - Evolution pondérale

La comparaison de la prise de poids des deux lots entre le début et la fin de l'expérimentation (tableau VIII) fait apparaître un gain de poids notable chez les animaux bénéficiant d'un renforcement maximal (différence significative) alors qu'il n'en est pas de même chez ceux qui ne bénéficient que d'un renforcement minimal.

Cette différence traduit, à notre point de vue, la plus grande difficulté rencontrée par les rats ne bénéficiant que d'un faible renforcement dans l'accomplissement de leur apprentissage.

Conclusion

Le taux moyen d'oxygène réalisé est indépendant de la valeur du renforcement.

La valeur moyenne de F_{IO2} rétabli est voisine de 0,13.

.../...

	Phase	Renforcement minimal		Renforcement maximal		Comparaison	
		Nbre de séances	Valeur moyenne	Nbre de séances	Valeur moyenne	t	p
$F_{I_{O2}}$	A	30	0,128 ± 0,03	30	0,156 ± 0,015	8,2	<0,001
	B	18	0,120 ± 0,04	18	0,144 ± 0,025	5,2	<0,001
	moyenne A + B	48	0,125 ± 0,02	48	0,151 ± 0,02	9,7	<0,001
	Renforcement minimal : comparaison A et B					1,6	NS
	Renforcement maximal : comparaison A et B					4,2	<0,001
Appuis	A	30	95,17 ± 4,9	30	99,80 ± 4,2	0,7	NS
	B	18	88,92 ± 6,8	18	65,13 ± 4,5	2,9	0,01
	moyenne A + B	48	92,97 ± 3,8	48	86,30 ± 3,3	1,3	NS
	Renforcement minimal : comparaison A et B					0,74	NS
	Renforcement maximal : comparaison A et B					5,45	<0,01
N_1/N_2	A	30	3,42 ± 0,8	30	1,56 ± 0,13	2,16	<0,05
	B	18	8,5 ± 2,4	18	3,16 ± 0,7	2,14	<0,05
	moyenne A + B	48	5,1 ± 0,99	48	2,14 ± 0,26	2,90	<0,01
	Renforcement minimal : comparaison A et B					2	0,05
	Renforcement maximal : comparaison A et B					2,32	0,02

TABLEAU IX : Performances de 2 groupes de rats soumis au programme en dents de scie suivant 2 types de renforcement (minimal et maximal).

Les valeurs moyennes réalisées en phase A et B sont données avec leur comparaison (calcul de t et probabilité) d'une part à l'intérieur de chaque groupe et d'autre part entre 2 groupes distincts.

Les moyennes des 2 phases A et B correspondant à chacun des groupes sont données avec leur comparaison (calcul de t et probabilité).

.../...

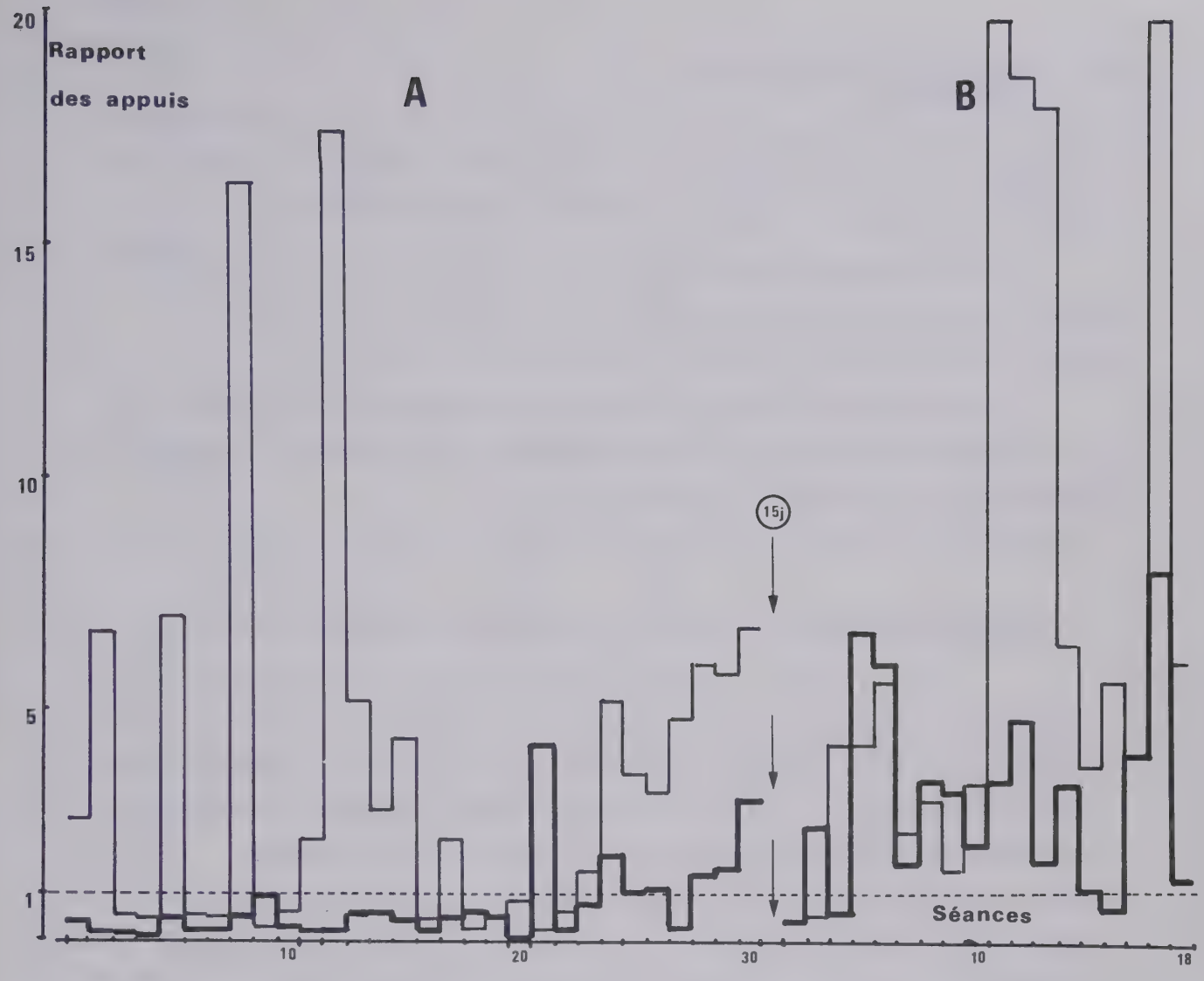


Figure 22

Programme en dents de scie

Rôle de la valeur du renforcement sur les performances

Evolution des appuis effectués quand l'ambiance est à $FI_{02} < 0,13$

Evolution du rapport N_1/N_2 pour les rats bénéficiant d'un renforcement maximal (traits gras) et pour les rats bénéficiant d'un renforcement minimal (traits fins)

Renforcement maximal : amplitude = 0,16

" minimal : " = 0,02

N_1 = nombre d'appuis effectués quand l'ambiance est à $FI_{02} < 0,13$

N_2 = " " " " " est à $FI_{02} > 0,13$

Phase A : 30 séances successives

Phase B : 18 séances successives après une interruption de 15 jours.

IV - Conclusion du chapitre III

1 - Le rat qui dans les conditions naturelles n'a pas à rechercher activement son oxygène, est capable d'apprendre à échapper au moyen d'un levier, à des hypoxies modérées, comprises entre 0,06 et 0,13.

2 - Le programme en créneaux permet d'étudier cet apprentissage, de définir un critère d'apprentissage (80% de réponses positives) et de noter la rapidité de la réponse (trente secondes en moyenne).

3 - Le programme en dents de scie met en évidence l'utilisation de cette réponse apprise par le rat pour réguler son ambiance à $F_{I_{O2}} = 0,13$ quelle que soit la valeur du renforcement.
Il nous reste à étudier les mécanismes impliqués dans le conditionnement.

V - Correspondance entre $F_{I_{O2}}$ et la saturation du sang en oxygène

Ce qui compte, en définitive dans le domaine de la régulation respiratoire au niveau de l'organisme, c'est le maintien d'un taux satisfaisant en oxygène au niveau sanguin et cellulaire. C'est pourquoi nous avons recherché dans la littérature les données concernant la saturation en oxygène de l'hémoglobine chez le rat mis en état d'hypoxie.
WEIL et al (1969) ont noté que chez l'homme la courbe reliant le débit d'air expiré à la pression partielle d'oxygène ($\dot{V}E$ en fonction de PA_{O2}) ressemblait étroitement à celle de la dissociation de l'oxyhémoglobine en fonction de PO_2 ce qui implique, et cela n'a rien de surprenant, que la réponse ventilatoire à l'hypoxie soit fonction, non de PA_{O2} mais de la saturation en oxygène.
La figure 23 nous montre que la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine du rat a un aspect légèrement différent de celle de l'homme (JONES et al 1950).
TRIBUKAIT (1963) a mesuré la saturation en oxyhémoglobine de rats anesthésiés soumis à des altitudes fictives (tableau X).
Enfin ALTLAND (1967) a pu contrôler la saturation en oxyhémoglobine de rats non anesthésiés soumis pendant 20 minutes à l'inhalation de mélanges hypoxiques d'oxygène et d'azote (tableau X fig. 24).

Nous avons confronté les résultats de TRIBUKAIT et d'ALTLAND dans le tableau X. Ceux d'ALTLAND sont plus favorables : peut être par suite du plus faible délai d'exposition, peut être aussi parce que ses animaux ne sont pas anesthésiés.

.../...

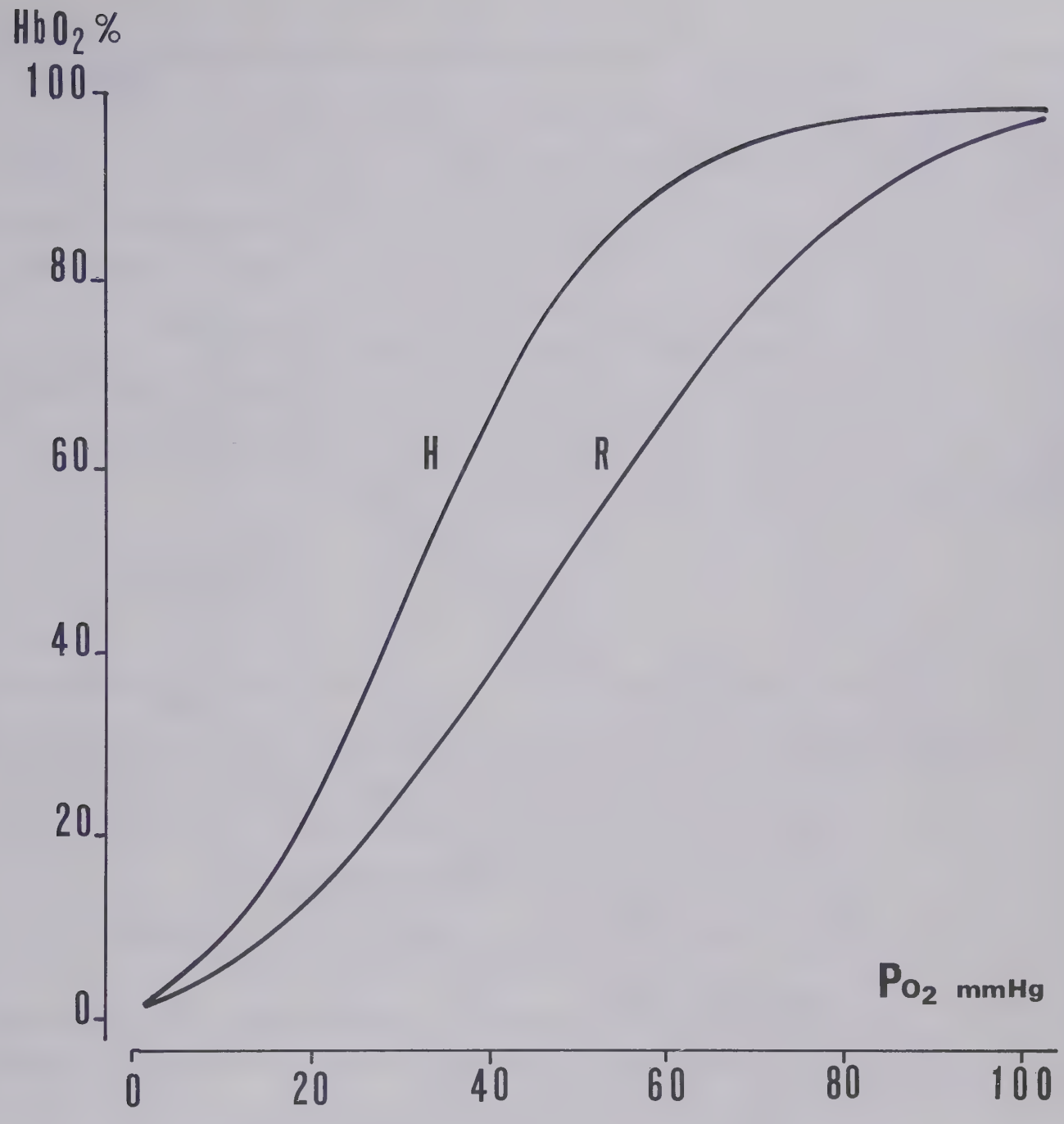


Figure 23

Courbes de dissociation de HbO_2 du rat (R) et de l'homme (H) pour une PCo_2 de 40 mm de Hg (sang total)
d'après JONES et al 1950
En abscisse : pression d'oxygène en mm de mercure
En ordonnée : pourcentage de saturation en oxyhémoglobine.

TRIBUKAIT						ALTLAND	
Altitude en mètres	Durée exposition en jours	P_B mmHg	PA_{O2} mmHg	F_{IO2}	Hb_{O_2} %	F_{IO2}	Hb_{O2} %
0		760		0,21	90,6 ± 0,98	0,21	91,3 ± 1,06
2000	14	596	73,6	0,164	83,1 ± 3,59		
4000	11	462	48,4	0,127	64,9 ± 3,98		
						0,104	64,7 ± 2,05
5000	3	405	51,6	0,112	59,2 ± 4,11		
6000	2 - 4	354	44,2	0,098	56,3 ± 1,48		
7000	3 - 4	308	38,4	0,085	39,4 ± 3,27		
						0,083	61 ± 2,7
						0,066	50 ± 3,12

TABLEAU X : Saturation de l'hémoglobine en fonction de F_{IO2} chez le rat anesthésié placé en altitude simulée pendant quelques jours (TRIBUKAIT) et chez le rat non anesthésié respirant pendant 20 minutes 4 mélanges différents d'oxygène (ALTLAND).

P_B : pression barométrique

PA_{O2} : pression partielle d'oxygène dans l'air alvéolaire.

A la lumière de ces observations nous pouvons établir une correspondance entre le pourcentage de saturation en Hb_{O2} chez le rat et les zones de réaction comportementale (fig. 14 et 24)

- Dans la zone d'indifférence, de confort relatif, d'extinction du conditionnement, correspondant à $F_{IO2} \geq 0,15$ la saturation de l'hémoglobine approche de 90%.

- Dans la zone de conditionnement, de réponse vraie, (pour F_{IO2} compris entre 0,13 et 0,06) la saturation en Hb_{O2} varie entre 80 et 50%

- Enfin, au-delà, la zone toxique correspond à une saturation en Hb_{O2} inférieure à 50%

- Le déficit en oxygène qui déclenche le comportement manipulatoire du rat orienté sur l'obtention d'une augmentation de F_{IO2} est donc réalisé lorsque le taux d'Hb_{O2} diminue au-dessous de 75%.

.../...

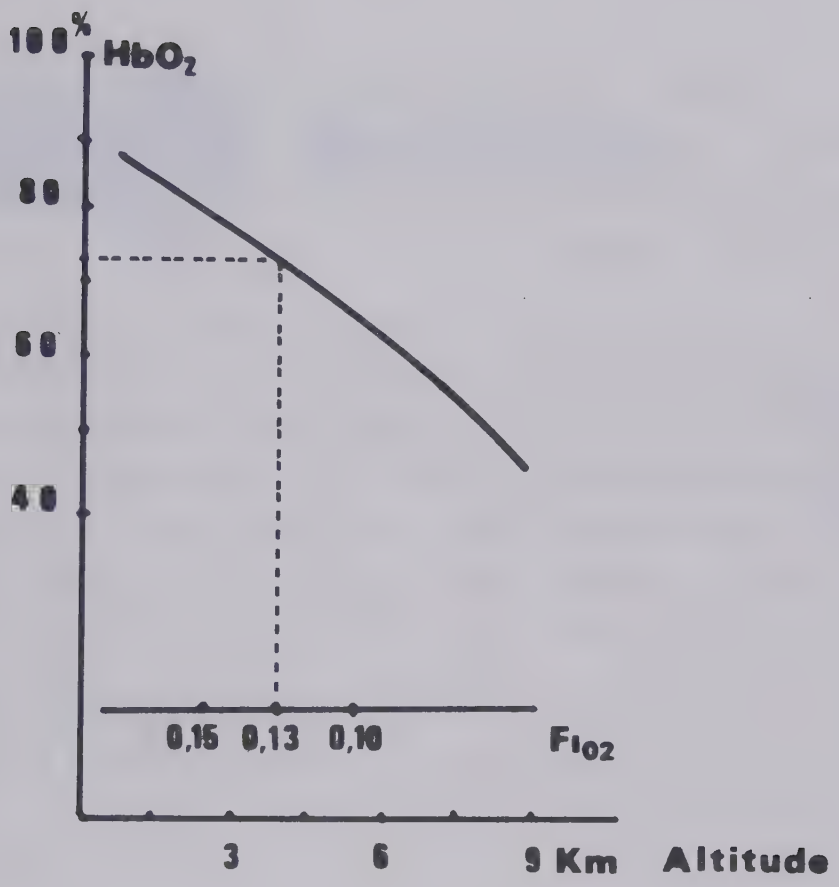


Figure 24

Pourcentage de saturation sanguine en oxygène chez le rat non anesthésié soumis à des $F_{I_{O2}}$ (altitudes) variables (d'après ALTLAND 1967)

En abscisse : $F_{I_{O2}}$ et altitude

En ordonnée : pourcentage d'oxyhémoglobine

Nous avons complété le diagramme d'Altland par les valeurs de $F_{I_{O2}}$ correspondant aux altitudes.

Chapitre IV. Mécanismes impliqués dans ce type particulier de conditionnement

La réponse du rat à l'hypoxie étant ainsi mesurable, il reste à déterminer la nature des intérocepteurs, périphériques ou centraux, en jeu dans cet éveil comportemental et conduisant à une réponse active d'acquisition de l'oxygène.

Le rôle important des chimiorécepteurs sino carotidiens dans le processus de régulation respiratoire à l'égard de l'oxygène nous a incité à rechercher dans quelle mesure ceux-ci sont impliqués dans le conditionnement respiratoire opérant. Sur animaux anesthésiés nous avons effectué la dénervation des glomus carotidiens par section chirurgicale des nerfs de Hering et contrôlé alors la disparition de toute commande intéroceptive au manque d'oxygène. Après récupération, les rats dénervés vigiles sont soumis, d'une part au contrôle de leur réponse ventilatoire au manque d'oxygène et d'autre part aux conditionnements précédemment décrits. Leurs réactions sont comparées à celles de rats témoins soumis aux mêmes conditions expérimentales.

I - Matériel et méthodes

A) Technique opératoire

La nécessité de conserver les animaux pendant une période assez longue après l'intervention nous conduit à prendre certaines précautions sur le plan chirurgical et à observer une rigoureuse asepsie. Nous avons rejeté la carotidectomie (ADOLPH et al., 1961) et la calciphylaxie (COLINET - LAGNEAUX et al., 1966 b), la première méthode étant trop mutilante et la seconde trop aléatoire. De même l'action du phénol (AGADZHANIAN et OUSAKOVA, 1971) nous a paru trop difficile à contrôler.

.../...

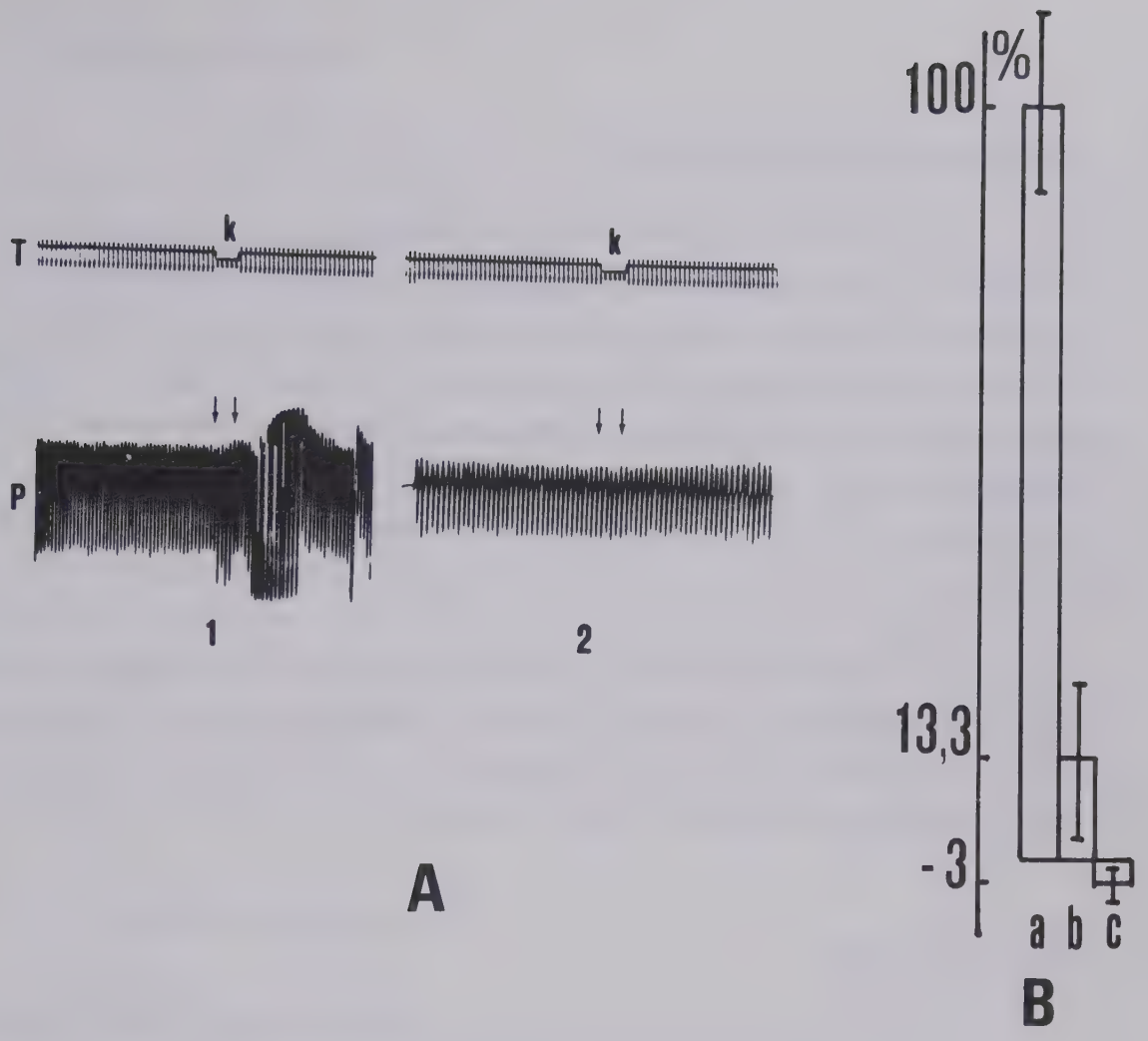


Figure 25

Action de l'injection de KCN sur la ventilation de rats anesthésiés.

A) Variation du pneumogramme d'un rat, consécutive à l'injection intraveineuse de KCN avant (1) et après (2) dénervation. T : temps en secondes ;P : pneumogramme ; K : injection intraveineuse de 40 g de KCN.

L'hyperventilation consécutive à l'injection de KCN en 1 ne se produit plus en 2.

B) Pourcentage moyen et erreur type des variations d'amplitude du pneumogramme de 20 rats mesurés pendant 30 secondes : a) consécutives à l'injection de KCN avant dénervation ; b) consécutives à la dénervation (sans injection de KCN) ; c) consécutives à l'injection de KCN après dénervation.

En a l'augmentation est significative ($t = 7,99$; p 0,001)

En b et c les variations en sont pas significatives (respectivement $t = 1,15$; $t = 0,78$)

1 - Anesthésie et préparation

Après une prémédication à l'atropine (0,1 mg par voie sous cutanée) les rats reçoivent une injection de chloral à 2 % dans l'eau (1,5 ml pour 100 g de poids par voie intrapéritonéale). L'animal anesthésié est fixé sur le dos, la partie inférieure de la tête et du cou largement épilée. Dans la veine dorsale du pénis est fixé un cathéter de polyéthylène hépariné (diamètre intérieur 0,86 mm - diamètre extérieur 1,27 mm), relié à un robinet à 3 voies, afin d'effectuer commodément les injections péropératoires.

La ventilation est enregistrée par méthode pneumographique, en fixant sur le thorax de l'animal, par une sangle, une jauge de contrainte reliée à un enregistreur par l'intermédiaire d'un préamplificateur. Cette méthode nous a paru suffisante pour effectuer le contrôle de la dénervation.

2 - Dénervation

Après incision sur une longueur de 3,5 cm environ, suivant une ligne longitudinale médiane, de la peau et du peaucier superficiel entre le menton et le sternum, l'écartement successif des muscles sternohyoïdiens et omohyoïdiens vers la partie médiane du cou, des muscles sternomastoïdiens vers la partie externe, et des muscles digastriques vers l'avant, fait apparaître, de chaque côté, le carrefour carotidien. Sous la loupe binoculaire l'artère occipitale est isolée à partir de l'artère carotide externe, et sectionnée entre deux ligatures. Les nerfs de Hering sont sectionnés soit isolément, soit en même temps que les artères occipitales.

Le contrôle de la dénervation se fait en comparant la réaction ventilatoire provoquée, avant et après l'opération, par injection intraveineuse de 0,2 ou 0,3 ml d'une solution de KCN à 0,2 mg par ml (fig. 25). La réaction ventilatoire au KCN est assez variable suivant les individus (COLINET-LAGNEAUX et al. 1966 a et 1967). Nous avons toujours trouvé une réponse ventilatoire sur le rat, soit pour une dose de 40 µg (dans 50 % des cas), soit pour une dose de 60 µg (50 % des cas).

.../...

3 - Suites opératoires

La mortalité (la moitié environ de l'effectif) est apparue soit dans les premières heures après l'intervention, à la suite de thrombose, d'hémorragie, ou de dépression respiratoire, soit dans les jours suivants par complication infectieuse pulmonaire. Les points de suture sont enlevés une semaine après l'opération. Les animaux ayant survécu au-delà d'une semaine (35 sur 80 opérés) perdent du poids pendant les deux semaines consécutives à l'intervention, puis retrouvent progressivement leur poids initial après 2 à 3 semaines et le dépassent par la suite. Les animaux opérés avec succès sont maintenus en vie au-delà de 1 an à condition de ne pas être soumis à des hypoxies trop sévères. L'absence de récupération de la réponse ventilatoire à l'hypoxie est confirmée 9 mois après l'intervention en vérifiant que la dose de 60 µg de KCN par voie intraveineuse n'augmente pas la ventilation des rats opérés non anesthésiés (fig. 25).

B) Protocole expérimental

1 - Programme en créneaux

Les rats subissent des séances d'apprentissage analogues à celles décrites dans le chapitre III sous la dénomination de "programme en créneaux" (16 séances de 50 minutes comportant chacune 10 expositions à des hypoxies à $F_{IO2} = 0,09$).

Dans une première série d'expériences, nous comparons l'apprentissage d'un groupe de 12 rats dénervés avec celui de 11 rats témoins.

Dans une deuxième série d'expériences, nous comparons les performances de 9 rats soumis à deux apprentissages identiques séparés par une dénervation, suivie d'une période de récupération de 1 mois, avec celles de 9 rats témoins subissant deux apprentissages analogues séparés par une intervention chirurgicale semblable mais sans dénervation. Le tableau XI donne la répartition, les âges et les poids des différents lots d'animaux utilisés au cours de ces expériences.

.../...

2 - Programme en dents de scie

Après avoir subi le programme en créneaux (16 séances de 10 épreuves à F_{IO2} = 0,09) et acquis le critère d'apprentissage défini précédemment (80 % de réponses positives), les rats sont soumis à des séances analogues à celles décrites dans le chapitre III sous la dénomination de "programme en dents de scie" (séances de 30 minutes avec décrément de F_{IO2} jusqu'à un minimum de 0,06 et renforcements d'amplitudes variables).

Dans une première série d'expériences nous comparons les performances de 5 rats dénervés et de 5 rats témoins, soumis à 16 séances successives de 30 minutes et bénéficiant d'un renforcement correspondant à 2 % d'oxygène. D'autre part la valeur minimale de F_{IO2} admise est de 0,06.(F_{IO2} plancher).

Dans une deuxième série d'expériences nous comparons les performances de 4 rats dénervés soumis à deux programmes en dents de scie identiques, séparés par une dénervation sino-carotidienne, avec celles de 4 rats témoins subissant 2 programmes en dents de scie identiques séparés par une intervention chirurgicale semblable mais sans dénervation.
Dans cette expérimentation la vitesse de décrément est identique à celle de la 1ère série (1 % d'oxygène en 16 secondes) mais le renforcement (incrément d'oxygène) correspond à 16 % d'oxygène et la valeur minimale de F_{IO2} admise est de 0,09 (F_{IO2} plancher).

II - Animaux

Les tableaux XI et XII donnent la répartition, les âges et les poids des différents lots d'animaux correspondant au 2 types de programmes.

.../...

		Avant l'opération					Après l'opération				
		En début d'apprentissage			En fin d'apprentissage		En début d'apprentissage			En fin d'apprentissage	
		Nombre	Age *	Poids **	Age *	Poids **	Nombre	Age *	Poids **	Age *	Poids **
Expérience 1	Rats dénervés						12	16	420 ± 10	19	440 ± 5
	Rats témoins	11	16	412 ± 7	19	458 ± 10					
Expérience 2	Rats dénervés	14	12	324 ± 10	15	392 ± 10	9	19	472 ± 20	22	508 ± 18
	Rats témoins	12	12	300 ± 9	15	420 ± 8	9	19	464 ± 18	22	500 ± 15

TABLEAU XI : Répartition, âges et poids des différents lots d'animaux soumis aux programmes en créneaux.

* l'âge est donné en semaines

** Le poids est donné en grammes et affecté de l'erreur type sur la moyenne.

		Apprentissage préalable en créneaux			Apprentissage en dents de scie								
					Avant l'opération			Après l'opération					
		en fin d'expérimentation			en fin d'expérimentation			en début d'expérimentation			en fin d'expérimentation		
		Nombre	Age	Poids	Nombre	Age	Poids	Nombre	Age	Poids	Nombre	Age	Poids
Expérience 1	Rats dénervés	11	16	430 ± 18				5	18	450 ± 50	1	19	430
	Rats témoins	5	16	468 ± 20	5	19	476 ± 21						
Expérience 2	Rats dénervés	10	11	323 ± 12	10	12	430 ± 13	4	14	478 ± 33	4	15	548 ± 45
	Rats témoins	6	11	371 ± 18	6	12	344 ± 9	4	14	478 ± 38	4	15	568 ± 37

TABLEAU XII : Répartition, âges et poids des différents lots d'animaux soumis aux programmes en dents de scie

L'âge est donné en semaines

Le poids est donné en grammes et affecté de l'erreur type de la moyenne.

III - Résultats

A) Dénervation sino carotidienne

1 - La réponse d'hyperventilation consécutive à l'injection intraveineuse de KCN disparait chez le rat anesthésié aussitôt après dénervation (fig. 25). Avant l'intervention, l'amplitude du pneumogramme est augmentée de façon significative (ce qui implique une augmentation de la ventilation) alors que la fréquence respiratoire seule ne l'est pas. Neuf mois après la dénervation la même injection, pratiquée sur des animaux non anesthésiés, entraîne une réponse inverse d'hypoventilation.

2 - Si nous étudions l'action d'hypoxies croissantes, en absence de CO_2, entre F_{IO2} 0,20 et 0,06 sur la ventilation des rats intacts non anesthésiés, nous notons une augmentation de la fréquence respiratoire devenant significative à partir de $F_{IO2} = 0,14$. Ce résultat est conforme à celui que nous avons trouvé à l'occasion de la mesure ventilatoire de rats intacts soumis à un conditionnement en dents de scie (voir chapitre III). Par contre l'action de la réduction de F_{IO2} sur la ventilation de rats dénervés non anesthésiés (après récupération) ne se traduit par une augmentation significative de la fréquence respiratoire qu'à $F_{IO2} = 0,08$ et 0,06. De plus l'amplitude de la réponse maximale alors est diminuée de moitié (fig. 26) par rapport à celle de rats normaux.

3 - La comparaison des fréquences respiratoires relatives à des hypoxies croissantes, relevées sur les mêmes rats non anesthésiés avant et après chimiodénervation, fait apparaître une différence significative entre F_{IO2} 0,14 et 0,08 (fig. 26). Par contre, nous notons l'absence de différence significative entre les performances des rats normaux et des rats chimiodénervés à $F_{IO2} = 0,06$.

.../...

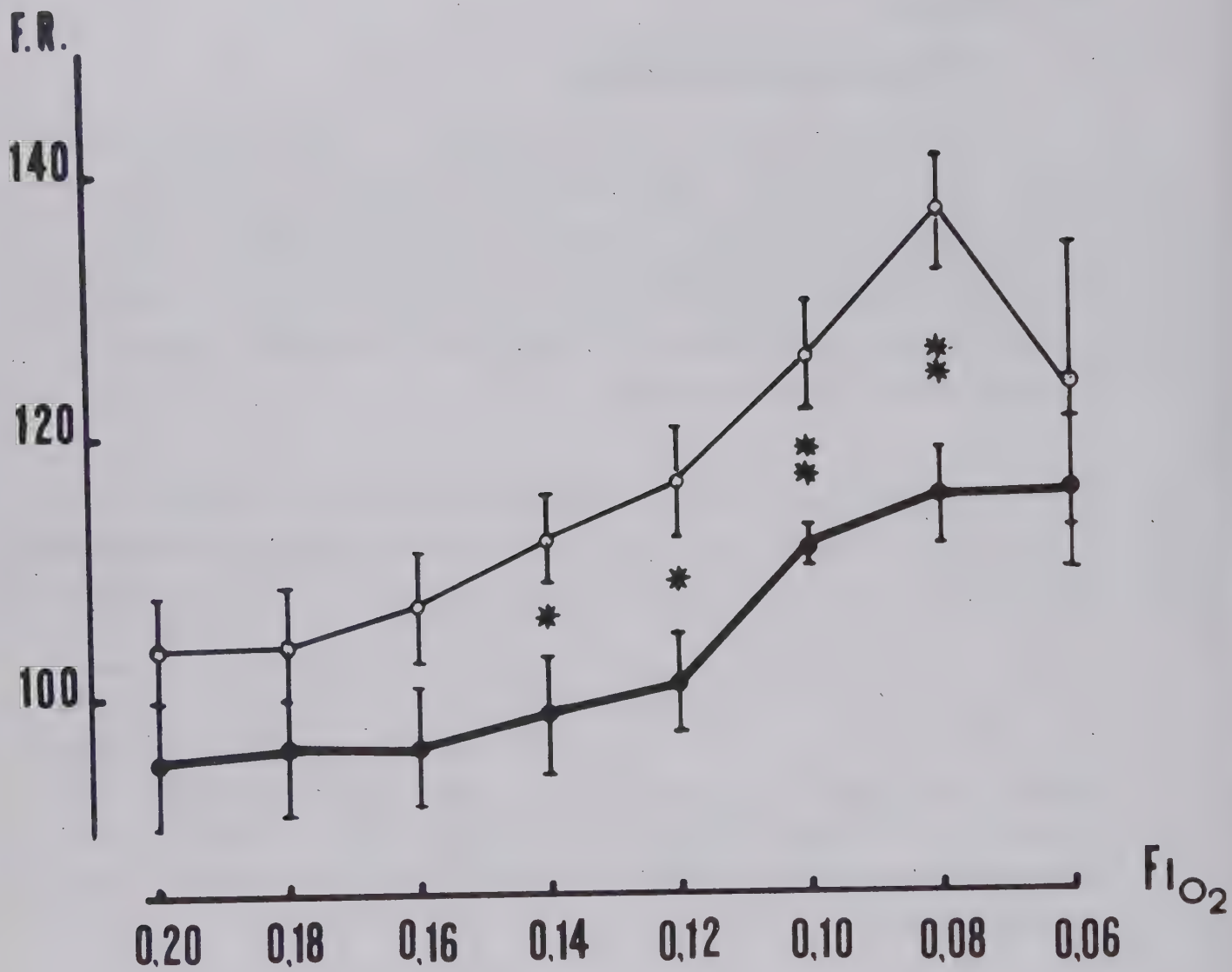


Figure 26

Fréquence respiratoire de 6 rats non anesthésiés soumis à FI_{O2} différents avant et après dénervation sino carotidienne.

Valeurs moyennes obtenues à partir de 13 mesures à chaque niveau d'hypoxie.

En traits fins : rats avant dénervation

En traits gras : les mêmes rats après dénervation

En abscisse : hypoxies

En ordonnée : fréquence respiratoire moyenne

Chaque valeur moyenne est affectée de part et d'autre de l'erreur type sur la moyenne

* différence significative (test de student) pour p = 0,05

** différence hautement significative (test de Student) pour p = 0,01

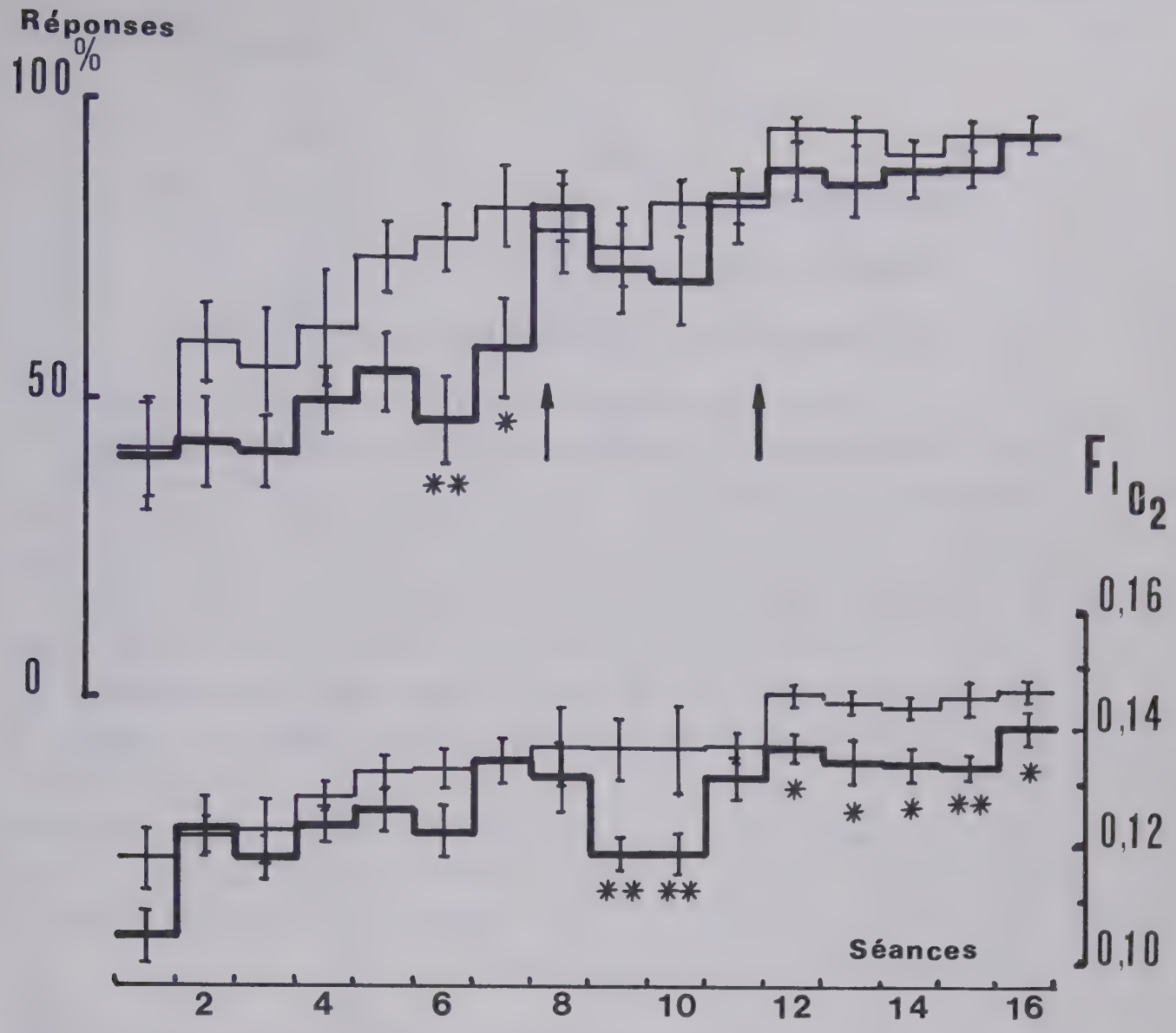


Figure 27

Programme en créneaux

Performance comparées de 11 rats intacts, et de 12 rats dénervés, naïfs, au cours de 16 séances successives.

Partie supérieure : pourcentage de réponses positives

Partie inférieure : $F_{I_{O2}}$ moyen réalisé dans la chambre pendant chaque séance

En abscisse : séances successives

En ordonnée : à gauche pourcentage de réponses positives

à droite $F_{I_{O2}}$

Chaque valeur moyenne est affectée de part et d'autre de l'erreur type sur la moyenne

* différence significative (test de Student) pour p = 0,05

** différence hautement significative (test de Student) pour p = 0,01

Les flèches verticales correspondent respectivement aux critères moyens d'apprentissage (80% de réponses positives) : en traits gras des rats dénervés, en traits fins des rats intacts.

B) Conditionnement

1 - Programme en créneaux

a) Première série d'expériences sur rats naïfs (fig. 27)

L'apprentissage des rats intacts s'effectue plus rapidement que celui des rats opérés : le critère d'acquisition de la réponse positive des premiers est atteint en 72 ± 8 épreuves, alors que celui des seconds est atteint en 103 ± 9 épreuves. La différence est significative ($t = 2,97$; $p = 0,01$). La comparaison des courbes de pourcentage de réponses positives montre une différence en faveur des rats normaux à la 6° séance ($t = 3,07$; $p < 0,01$) et à la 7° séance ($t = 2,07$; $p = 0,05$). A partir de la 9° séance, les rats normaux établissent au cours de chaque séance une atmosphère à F_{IO2} moyen plus élevé que les rats opérés. Les différences sont significatives :

à la 9° séance ($t = 3,55$; p 0,01), à la 10° séance ($t = 3,32$; $p < 0,01$), à la 12° séance ($t = 2,76$; $p = 0,02$), à la 13° séance ($t = 2,23$; $p = 0,05$), à la 14° séance ($t = 2,40$; $p = 0,05$), à la 15° séance ($t = 3,41$; $p < 0,01$) et à la 16° séance ($t = 2,51$; $p = 0,02$).

Les rats dénervés sont donc capables d'apprendre comme les rats normaux, mais plus difficilement, avec un certain retard dans l'obtention du critère de la réponse.

b) Deuxième série d'expériences

α) Premier apprentissage (fig. 28-A). - Il n'y a pas de différence significative dans l'obtention du critère d'apprentissage entre les deux groupes de rats (104 ± 8,6 et 95 ± 12,3 épreuves, $t = 1,10$; N.S.). A partir de la 7° séance on ne relève aucune différence significative, ni en ce qui concerne le pourcentage de réponses positives, ni en ce qui concerne F_{IO2} moyen obtenu.

.../...

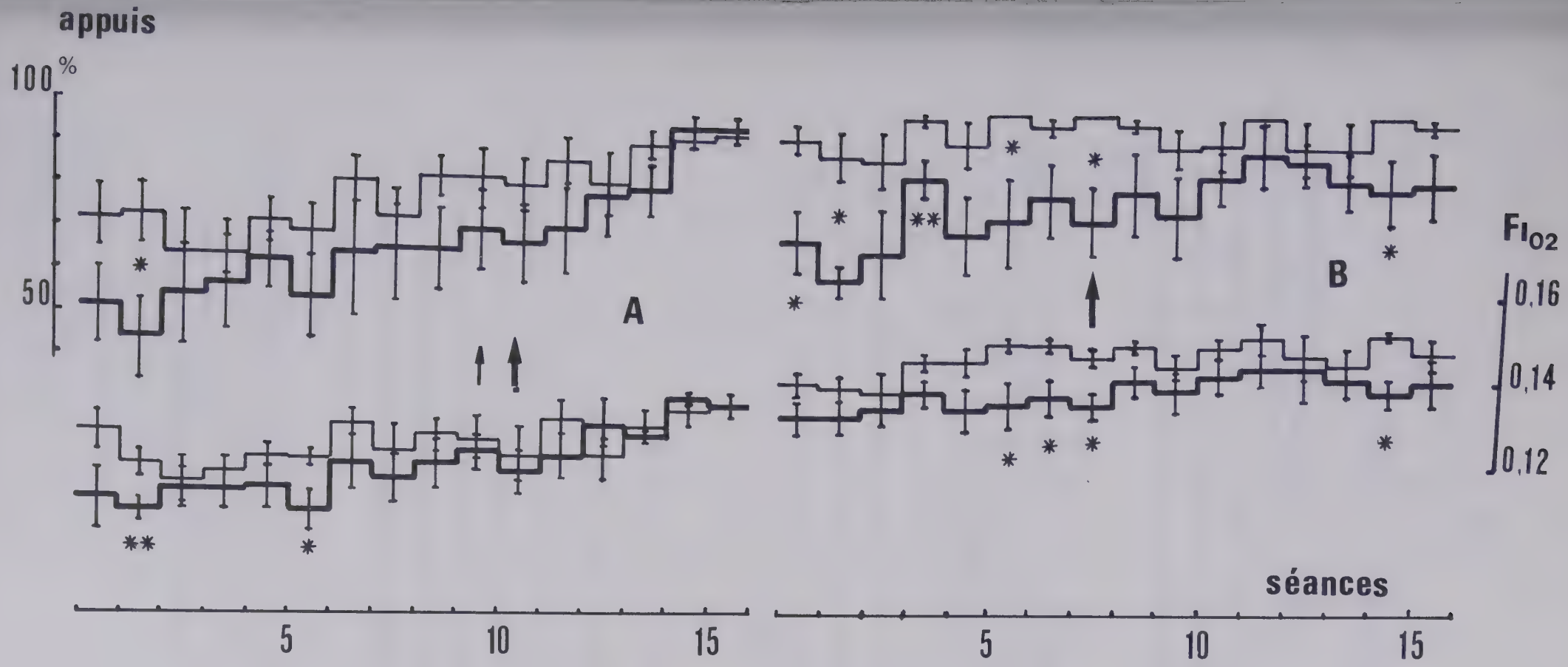


Figure 28

Programme en créneaux

Comportement comparé de 9 rats soumis à 2 apprentissages identiques A et B séparés par une dénervation (traits gras) et de 9 rats témoins subissant 2 apprentissages identiques A et B séparés par une pseudo-dénervation (traits fins)

A : période préopératoire

B : période postopératoire

Partie supérieure : pourcentage de réponses positives

Partie inférieure : $F_{I_{O2}}$ moyen mesuré dans la chambre d'expérimentation pendant chaque séance

En abscisse : séances successives

En ordonnée : à gauche pourcentage de réponses positives

à droite $F_{I_{O2}}$. Chaque valeur moyenne est affectée de part et d'autre de l'erreur type sur la moyenne

* différences significatives (test t de Student) pour p = 0,05

** différences hautement significatives (test t de Student) pour p = 0,01

Les flèches verticales correspondent respectivement aux critères moyens d'apprentissage (80% de réponses positives) : en traits gras : les rats dénervés ; en traits fins : les rats intacts.

On remarque que le lot témoin non dénervé se trouve d'emblée au-delà du critère d'apprentissage dans la période post-opératoire B

Les périodes A et B sont séparées par un délai de un mois.

β) Deuxième apprentissage (fig. 28-B)

Dès la 1ère séance, nous constatons que si les rats témoins conservent leur performance après l'opération, par contre les rats dénervés subissent une chute de celle-ci (elle tombe à 55 %) et n'atteignent à nouveau le critère d'apprentissage qu'à partir de 75,55 ± 16 épreuves. Entre rats témoins et rats dénervés la différence est significative ($t = 4,41$ et $p < 0,001$).

Nous notons d'ailleurs, qu'en ce qui concerne le pourcentage de réponses positives, la supériorité des rats témoins s'estompe à partir de la 9° séance (différences significatives à la 1° séance : $t = 2,60$ et $p = 0,02$; 2° séance : $t = 2,55$ et $p = 0,02$; 4° séance : $t = 2,92$ et $p = 0,01$; 6° séance : $t = 2,51$ et $p = 0,05$ et 8° séance : $t = 2,64$ et $p = 0,02$). F_{IO2} moyen réalisé à chaque séance est supérieur chez les rats témoins (différences significatives à la 6° séance : $t = 2,28$ et $p = 0,05$; 7° séance : $t = 2,10$ et $p = 0,05$; 8° séance : $t = 2,11$ et $p = 0,05$ et 15° séance : $t = 2,48$ et $p = 0,05$.

2 - Programme en dents de scie

a) Première série d'expériences (fig. 29)

Les rats témoins et les rats dénervés réalisent des atmosphères à F_{IO2} équivalent (en moyenne pendant les 16 séances F_{IO2} rétabli = 0,1241 ± 0,0054 pour les dénervés et 0,1231 ± 0,0037 pour les témoins) et effectuent un nombre comparable d'appuis en 30 minutes (soit en moyenne pour les 16 séances 74,93 ± 8 pour les dénervés et 71,21 ± 6,5 pour les témoins).

Cependant, contrairement aux rats intacts, les rats dénervés ne supportent pas les conditions particulièrement difficiles de cette expérimentation : un rat meurt au cours de la 1° séance, 2 au cours de la 2° séance, 1 au cours de la 12° séance et le dernier à la fin de la 16° séance.

.../...

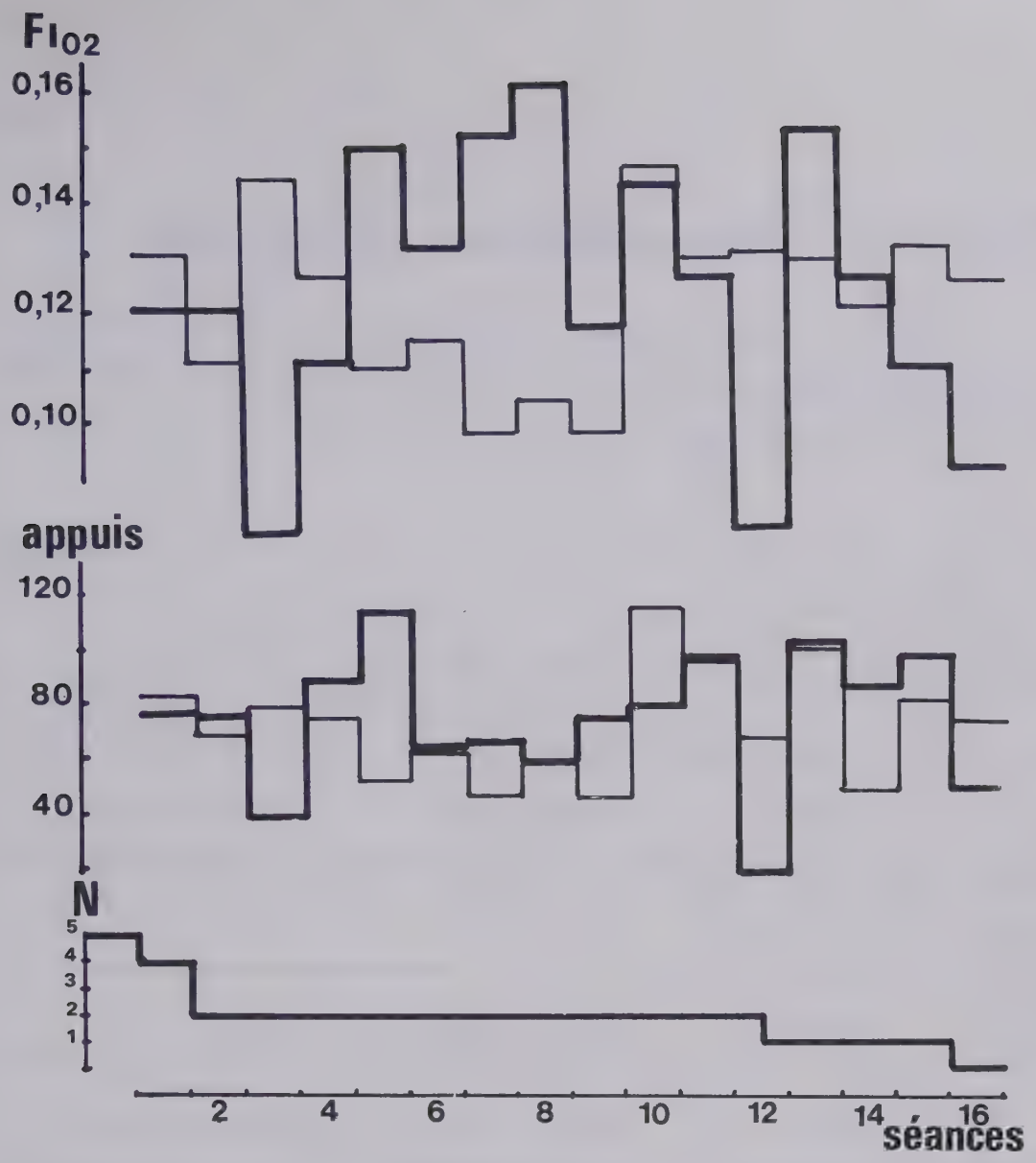


Figure 29

Programme en dents de scie

Comparaison des performances réalisées par 5 rats témoins (en traits fins) et 5 rats dénervés (en traits gras) au cours de 16 séances d'un programme en dents de scie (après avoir subi le programme en créneaux)

Le renforcement est de 0,02

Le décrément de FI_{O2}, de 0,06 par minute est limité à $F_{I_{O2}}$ plancher = 0,06.

Courbe supérieure : $F_{I_{O2}}$ moyen mesuré dans la chambre d'expérimentation pendant chaque séance

Courbe moyenne : nombre moyen d'appuis effectués pendant chaque séance.

Courbe inférieure : diminution de l'effectif des rats dénervés à la fin de chaque séance (mortalité)

En ordonnée : - en haut : $F_{I_{O2}}$
- au milieu : nombre d'appuis
- en bas : nombre de rats dénervés

En abscisse : séances successives

(les rats dénervés ne supportent pas ces conditions d'expérimentation trop difficiles pour eux).

b) Deuxième_série_d'expériences (fig. 30 et tableau XIII)

Avant et après intervention chirurgicale les 2 lots d'animaux réalisent des performances identiques : 30 A et 30 B. Le tableau XIII donne les moyennes obtenues par les témoins et les dénervés.

		avant opération	après opération
$F_{I_{O2}}$ moyen	Témoins	13,06 ± 0,28	13,93 ± 0,20
	Dénervés	13,09 ± 0,22	13,55 ± 0,18
Nombre moyen d'appuis	Témoins	39,09 ± 4,63	55,29 ± 3,76
	Dénervés	46,22 ± 2,45	54,63 ± 3,42

TABLEAU XIII - Performances moyennes d'un lot témoin et d'un lot dénervé soumis à un programme en dents de scie avant et après opération.

(L'opération consiste en une intervention chirurgicale semblable mais sans dénervation sino-carotidienne pour les témoins).

La comparaison des moyennes réalisées par les témoins d'une part et par les dénervés d'autre part ne fait apparaître de différences significatives, ni avant, ni après opération.

Contrairement à l'expérience précédente, dans ce cas, on ne note aucune mortalité chez les rats dénervés.

.../...

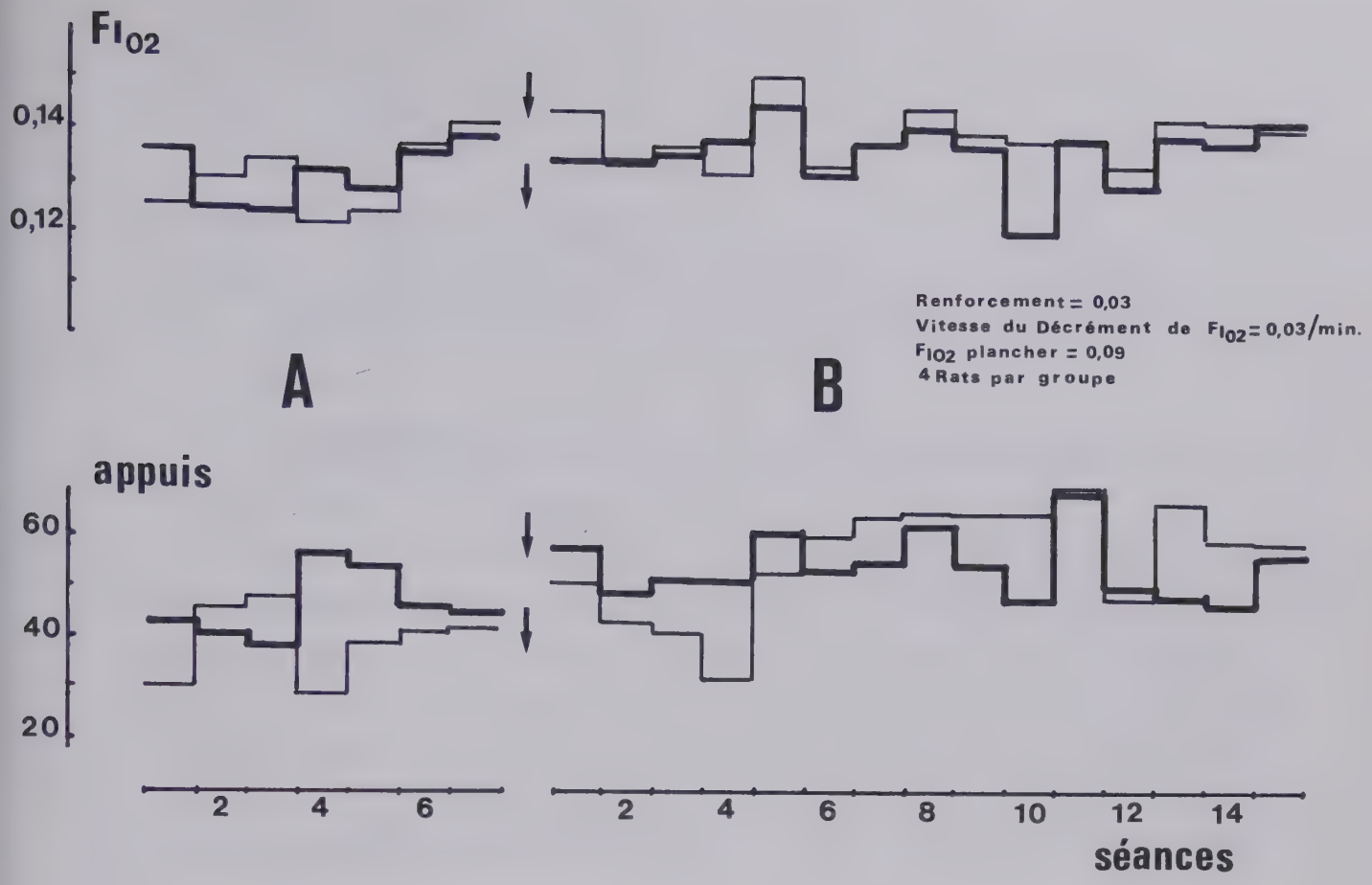


Figure 30

Programme en dents de scie

Comparaison des performances réalisées par 4 rats soumis à 2 apprentissages identiques A et B séparés par une dénervation (traits gras) et de 4 rats témoins subissant 2 apprentissages identiques A et B séparés par une pseudo dénervation (traits fins)

Le renforcement est de 0,03

Le décrément de FI_{O2}, de 0,03 par minute, est limité à $F_{I_{O2}}$ plancher = 0,09

Partie supérieure : $F_{I_{O2}}$ moyen mesuré dans la chambre d'expérimentation pendant chaque séance

Partie inférieure : nombre moyen d'appuis affectués pendant chaque séance.

En abscisse : séances successives

En ordonnée : en haut FI_{O2}, en bas nombre moyen d'appuis

La régulation de $F_{I_{O2}}$ se fait pour une valeur moyenne de 0,13 chez les 2 groupes de rats.

Nous n'avons pas fait figurer les erreurs types de la moyenne de part et d'autre de chaque valeur pour faciliter la lecture des courbes puisque les différences ne sont jamais significatives.

Aucune mortalité n'apparaît chez les rats dénervés.

IV - Discussion

Nous allons considérer successivement les effets provoqués par la dénervation sino carotidienne sur le plan neurovégétatif, puis sur le plan comportemental. Nous donnerons ensuite notre interprétation.

A) Conséquences de la dénervation sur le plan neurovégétatif

On sait depuis les travaux de HEYMANS et al. (1930) et les très nombreuses études poursuivies sur ce sujet (voir les revues de : DEJOURS, 1962 ; BOUVEROT et CRANCE (1968) que le stimulus oxygène agit sur les centres respiratoires par voie réflexe, à partir des glomus aortiques et carotidiens. Le stimulus spécifique de la réponse respiratoire est une diminution de l'apport d'oxygène aux chimiorécepteurs ; dans la mesure où le débit sanguin local reste constant, cette diminution résulte de la baisse de la pression partielle de l'oxygène du sang artériel.

1 - Dénervation sino carotidienne sur rats anesthésiés

a) - La section bilatérale aigüe ou chronique du nerf de Hering chez le chien anesthésié ou éveillé entraîne la suppression des réflexes d'hyperventilation provoqués normalement par l'hypoxie aigüe (GEMMILL et REEVES, 1933 ; WATT et al., 1943 ; BJURSTEDT, 1946 ; DAVENPORT et al., 1947 ; BOUVEROT et al., 1963, 1965 ; GILFILLAN et al. 1967). Sur l'homme éveillé l'anesthésie locale des nerfs vagues et glossopharyngiens annule la réponse ventilatoire à l'hypoxie (GUZ et al. 1966).

La relative prédominance du glomus carotidien par rapport au glomus aortique à l'égard du manque d'oxygène, en ce qui concerne la réaction ventilatoire, est connue de longue date (COMROE, 1939). A ce sujet GRANDPIERRE et al. (1962) puis BOUVEROT et al. (1965) ont montré que, chez le chien non anesthésié, les effets de la dénervation sino-carotidienne ne sont pas fondamentalement différents de ceux de la dénervation totale.

.../...

ADOLPH et al. (1961) ont montré le rôle quasi exclusif du glomus carotidien dans la réponse ventilatoire du rat à l'hypoxie aigüe, comme l'ont souligné COLINET-LAGNEAUX et al. (1966 b et 1967) et AGADZHANIAN et OUSAKOVA (1971) sur le même animal.

b) - Pour effectuer la dénervation sino-carotidienne nous avons effectué sur tous nos rats la section des nerfs de Hering au niveau du carrefour carotidien. A priori on serait donc en droit de se demander si des rats ainsi dénervés n'ont pas conservé une chimiosensibilité aortique. L'épreuve au KCN permet de lever toute suspicion à ce sujet. Rappelons qu'aux faibles concentrations, telles que celles que nous avons utilisées, l'ion CN^- stimule la respiration par action indirecte sur les chimiorécepteurs périphériques, alors que le centre respiratoire reste insensible (GERNANDT, 1946). Cet effet, dû vraisemblablement au blocage du métabolisme oxydatif des cellules chimioréceptrices, a pour effet de les faire réagir comme lorsqu'elles ont à faire face à une diminution d'oxygène (SWINYARD, 1965). Nous savons que, par exemple chez le chien (COMROE et MORTIMER, 1964), les corpuscules aortiques réagissent au NaCN comme les corpuscules carotidiens, quoiqu'à un degré moindre en ce qui concerne l'hyperventilation.

La disparition complète chez tous nos rats dénervés anesthésiés de réactions d'hyperventilation au KCN nous permet donc d'affirmer que, chez ceux-ci, toute réaction ventilatoire d'origine périphérique a été supprimée. Il ne nous parait pas raisonnable d'envisager l'éventualité d'une chimiosensibilité artérielle qui persisterait en hypoxie, bien que non apparente en normoxie, puisqu'au niveau cellulaire l'épreuve au KCN est équivalente à une épreuve hypoxique. Après la fin du 2° apprentissage à l'hypoxie, l'injection intraveineuse du KCN à tous les rats dénervés 9 mois après l'opération ne provoque aucune augmentation de la ventilation, ce qui nous permet de vérifier qu'il n'y a aucune récupération de la chimiosensibilité périphérique chez les chimiodénervés.

.../...

2 - Contrôle de la réaction ventilatoire au manque d'oxygène sur rats dénervés vigiles, après récupération

Cependant l'observation de la réaction ventilatoire des rats dénervés non anesthésiés soumis à l'inhalation de mélanges gazeux progressivement appauvris en oxygène (fig. 26) nous montre que la fréquence augmente de façon significative à partir et au-dessous de $F_{IO2} = 0,08$. Ces résultats sont analogues à ceux d'AGADZHANIAN et OUSAKOVA (1971), KONZA (1971), ACADZHANIAN et al. (1972) sur le rat privé de ses chimiorécepteurs. Ils amènent à poser le problème de l'origine de cette stimulation ventilatoire.

DECHARNEUX (1934) ; DAUTREBANDE (1939) ; WATT et al. (1943) ; MOYER et BEECHER (1942) ; CHAMBERS et al. (1947) ; DAVENPORT et al. (1947), expérimentant sur des animaux dénervés non anesthésiés ont émis l'hypothèse d'une stimulation directe des centres respiratoires bulbaires par l'hypoxie, venant, sur des animaux intacts, se surajouter à la stimulation par l'intermédiaire des chimiorécepteurs périphériques.

Pour KONZA (1971), la déafférentation chirurgicale des chimiorécepteurs sino carotidiens et aortiques du rat ne provoquent pas la disparition de l'hyperventilation hypoxique, mais en modifie l'aspect, en agissant peut être sur d'autres structures chimiosensibles, participant à la respiration du rat en hypoxie.

BONVALLET et HUGELIN (1961) ont mis en évidence sur chat curarisé non anesthésié "à encéphale isolé", une action précoce de l'hypoxie par voie réflexe au niveau des corps carotidiens, et tardive par voie humorale directe au niveau réticulaire et cortical. Bien que cette dernière expérimentation ait été effectuée dans des conditions physiologiques très particulières, qui ne sont pas celles d'animaux non anesthésiés vigiles, elle nous parait apporter un argument supplémentaire en faveur d'une action centrale directe de l'hypoxie, puisqu'elle montre celle-ci possible dans certaines conditions.

.../...

COMROE (1967) pense qu'effectivement, dans le cas d'une hypoxie grave ou prolongée, le mécanisme chimioréflexe en provenance des corpuscules carotidiens pourrait être complété par un mécanisme central direct. Enfin SØRENSEN (1971) souligne que de nombreuses expériences sont en faveur d'une hyperventilation en altitude chez des animaux privés de leurs chimiorécepteurs périphériques.

En conséquence, en examinant les résultats de la figure 26, nous pensons pouvoir dire que l'augmentation de la fréquence respiratoire observée chez les rats intacts soumis à des inhalations de mélanges gazeux progressivement appauvris en oxygène est essentiellement due à la stimulation des chimiorécepteurs périphériques aux $F_{I_{O2}} \geqslant 0,10$, alors que celle observée aux $F_{I_{O2}} \leqslant 0,08$ est due principalement à une excitation humorale directe.

On peut d'ailleurs rapprocher le comportement des rats dénervés de celui de sujets victimes du mal des montagnes (COMROE 1967 - SEVERINGHAUS 1964) dont on sait qu'il résulte de l'insuffisance de leurs chimiorécepteurs périphériques.

Enfin, BARER et al. (1972) ont montré que des rats soumis à des hypoxies chroniques présentaient une diminution de leur réaction ventilatoire pour $F_{I_{O2}} = 0,12$, ainsi qu'à une injection de KCN. Ce phénomène était lié à une hyperplasie des corpuscules carotidiens analogue à celle que l'on trouve chez les animaux vivant en altitude, dont on sait que la sensibilité au manque d'oxygène est émoussée.

3. - Interprétation des résultats précédents

Les résultats précédents montrent que le manque d'oxygène agit sur les centres régulateurs respiratoires, où se fait l'intégration des sensations de "déficit" en oxygène de deux façons différentes :

.../...

a) par l'intermédiaire du réflexe sino carotidien, de façon précoce, c'est-à-dire pour des valeurs relativement élevées de F_{IO2} (comprises entre 0,14 et 0,08)

b) par voie humorale directe, de façon tardive et atténuée, pour des valeurs plus faibles de F_{IO2} (inférieures à 0,08).

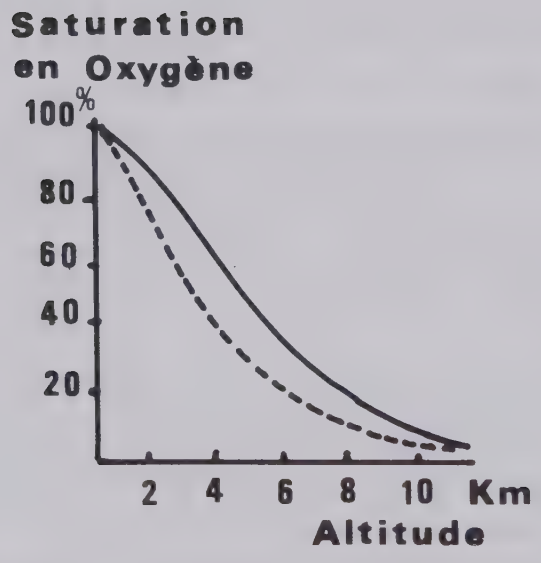


Figure 31

Pourcentage de saturation en oxygène dans le muscle de la cuisse du rat intact (trait plein) ou dénervé (pointillé)
(d'après AGHADZHANIAN et al 1972)
En abscisse : altitudes simulées en Km
En ordonnée : pourcentage d'oxygène.

4 - Conséquence de la dénervation sino carotidienne sur la saturation sanguine en oxygène

L'insuffisance respiratoire réflexe à l'égard du manque d'oxygène provoquée par la dénervation des glomus carotidiens entraîne au niveau musculaire une diminution significative de la saturation en oxygène comme l'ont montré AGADZHANIAN et OUSAKOVA (1971) et al. (1972).

En extrapolant ces résultats (fig. 31) sur le plan de la tension sanguine en oxygène et en effectuant la correspondance entre altitude et $F_{I_{O2}}$ (voir la figure 24) nous trouvons que pour une altitude qui correspond à $F_{I_{O2}} = 0,13$ le pourcentage d'oxyhémoglobine, tombe à 75% chez le rat intact à environ 45% chez le rat dénervé.

5 - Vulnérabilité des rats dénervés

Nous pensons que la plus grande vulnérabilité des rats dénervés par rapport aux rats intacts affrontés à des conditions particulièrement difficiles de conditionnement (voir fig. 29) est une conséquence directe du phénomène précédent.

6 - En résumé

A l'égard de l'hypoxie, la dénervation sino carotidienne entraîne chez le rat vigile :

a) une diminution grave et définitive du seuil d'hyperventilation réflexe et de son amplitude.

b) ce phénomène est à l'origine de la diminution de la charge sanguine en oxygène

c) ce qui a enfin pour conséquence de diminuer la résistance au manque d'oxygène.

B) Conséquence de la dénervation sur le plan comportemental

1 - Les rats naïfs dénervés apprennent plus difficilement et plus lentement que les rats témoins (programme en créneaux fig. 27).

2 - Les rats préconditionnés présentent après dénervation une chute partielle de leur performance, qui peut être intégralement compensée par un deuxième apprentissage (programme en créneaux fig. 28).

.../...

3 - L'exécution du programme en dents de scie nous montre en effet que les rats dénervés réalisent des performances analogues aux rats intacts (figure 29 et tableau IX) et, en particulier, maintiennent une ambiance telle que $FI_{O2} = 0,13$.

4 - Cependant les rats dénervés sont rendus plus vulnérables que les rats intacts. En particulier, lorsqu'ils sont soumis à des conditions rigoureuses, ils ne supportent pas des diminutions d'oxygène telles que F_{IO2} soit inférieur à 0,09 (fig. 29).

C) Interprétation et hypothèse

1 - La perception du manque d'oxygène, qui détermine le comportement instrumental, ne dépend pas essentiellement de sensations proprioceptives périphériques d'origine thoracique ou pulmonaire, puisque l'abaissement du seuil d'hyperventilation à l'égard de l'hypoxie consécutif à la dénervation (fig. 25) n'entraîne pas une modification définitive du niveau de la régulation de F_{IO2}.

2 - Les informations par lesquelles le rat détecte le manque d'oxygène et qui lui permettent d'ajuster son comportement instrumental lui parviennent grâce aux deux mécanismes précédemment décrits : la voie nerveuse sino-carotidienne, et la voie humorale directe.

3 - L'étude des modalités d'apprentissage montre :

a) que l'animal intact utilise la voie réflexe sino carotidienne puisque la dénervation entraîne temporairement la perte du conditionnement.

b) qu'il peut aussi, en l'absence de la voie sino carotidienne, utiliser la voie humorale directe, puisqu'il est capable d'effectuer un nouvel apprentissage.

.../...

4 - Progressivement l'animal dénervé parvient à réguler l'ambiance à un niveau de FI_{O2} analogue au rat intact.

Ce phénomène paradoxal trouve vraisemblablement son origine dans l'insuffisance respiratoire chronique qui entraîne une baisse de saturation du sang en oxygène. Il en résulte qu'une même diminution de FI_{O2} provoque une diminution plus grande de saturation sanguine chez le rat dénervé. Quel que soit le centre responsable de la réponse chez l'animal opéré il est donc concevable que l'augmentation du signal humoral compense l'élévation du seuil rétablissant ainsi la régulation normale.

Chapitre V. Conclusion

Au terme de cette étude les renseignements dont nous disposons nous permettent en premier lieu de tirer un certain nombre de conclusions qui concernent le problème du conditionnement à l'hypoxie et qui peuvent s'appliquer à la régulation respiratoire en général.

Nous pourrons ensuite en discuter certains aspects et évoquer les différents domaines qui restent ouverts à l'exploitation de ce type d'apprentissage.

Interprétation de nos résultats (fig. 32)

1 - Le rat mâle, qui dans les conditions naturelles n'a pas à rechercher activement son oxygène, puisque celui-ci se trouve "ad libitum" dans son milieu, est capable d'apprendre à manipuler un levier pour rétablir, à sa convenance, le pourcentage d'oxygène de son ambiance ($F_{I_{O2}}$) si l'expérimentateur en provoque la diminution au-dessous de la normoxie.

2 - Dans ces conditions le rat assure une régulation de $F_{I_{O2}}$, compatible avec sa survie et dont la valeur ($F_{I_{O2}} = 0,13$) est indépendante de celle du renforcement (amplitude du relèvement de $F_{I_{O2}}$ provoqué par la pression sur le levier)

3 - Le stimulus en cause est bien le manque d'oxygène car, d'une part nous avons pris toutes précautions pour éviter que d'autres stimulus externes (CO_2, odeurs, bruits, etc...) interviennent dans le conditionnement et, d'autre part nous n'avons pas observé de phénomène d'anticipation.

4 - Cette régulation instrumentale n'est possible que si les hypoxies imposées au rat sont modérées, c'est à dire compatibles avec le maintien d'une compensation encore efficace de la fonction respiratoire, pour qu'une oxygénation minimale des cellules soit maintenue ($F_{I_{O2}} \geqslant 0,06$)

5 - Le danger de ce conditionnement réside dans la nécessité, d'une part de provoquer une diminution suffisante de l'apport en oxygène des cellules, afin de déclencher le stimulus, et d'autre part d'assurer alors sans délai une réoxygénation, en particulier au niveau des cellules nerveuses. Cette urgence est la conséquence de l'absence de mécanisme de mise en réserve ou d'épargne de l'organisme à l'égard de l'oxygène. En outre ce phénomène est à l'origine de la rapidité de la réponse au manque d'oxygène, une fois le seuil franchi, et de la rapidité d'acquisition de l'apprentissage. Cette absence de satiété

.../...

confère enfin au conditionnement respiratoire un caractère inépuisable très particulier.

6 - En fait, lorsque le manque d'oxygène est perçu par l'organisme et déclenche l'acte moteur instrumental, le "déficit" en oxygène provoque par ailleurs les mécanismes régulateurs ventilatoires bien connus. Nous avons contrôlé, effectivement, que le seuil d'hyperventilation à l'hypoxie (F_{IO2} = 0,14) était un peu plus élevé que le seuil de réaction instrumentale (F_{IO2} = 0,13).

7 - Si la réaction ventilatoire à l'hypoxie "précède" ainsi la réaction instrumentale lors d'un décrément de F_{IO2} de l'ambiance, cependant le déclenchement de l'acte moteur n'est pas essentiellement provoqué par les sensations proprioceptives périphériques d'origine thoracique ou pulmonaire.

8 - La stimulation est probablement consécutive, au niveau de la voie sanguine, à la diminution de la pression de O_2 cellulaire (en ne tenant pas compte des répercussions du manque d'oxygène sur PCO_2 et cH+). On peut d'ailleurs calculer que le seuil de F_{IO2} = 0,13 correspond chez le rat à une diminution de la saturation en oxygène de son hémoglobine à 75 %.

9 - Dans ces conditions, les informations par lesquelles le rat détecte le manque d'oxygène, et qui lui permettent d'ajuster son comportement instrumental, lui parviennent normalement, par la voie nerveuse du réflexe sino-carotidien, à partir des chimiorécepteurs des glomus carotidiens, qui sont particulièrement sensibles au manque d'oxygène.

10 - En absence de la voie réflexe sino-carotidienne, le rat n'est prévenu que par la voie sanguine directe. Mais dans ce cas, les cellules des centres nerveux supérieurs étant moins sensibles au manque d'oxygène que les cellules chimioréceptrices sino-carotidiennes, le seuil de réaction est diminué.

11 - Cependant, en présence d'hypoxie, par suite de son insuffisance ventilatoire définitive, le rat privé de ses nerfs de Hering voit sa charge sanguine en oxygène, diminuée par rapport à celle du rat intact, au point d'être rendu plus vulnérable au manque d'oxygène.

12 - Cette diminution de la charge en oxygène au niveau sanguin compense alors l'abaissement du seuil d'alerte au "déficit" en oxygène de telle sorte que le rat dénervé réalise paradoxalement une régulation de F_{IO2} de son ambiance respiratoire à un niveau identique à celui du rat intact.

13 - La privation du réflexe sino-carotidien fait ainsi perdre au rat un important moyen de défense de son homéostasie en oxygène contre les modifications du milieu extérieur, car ce qui compte, en définitive, dans le domaine de la régulation respiratoire, c'est le maintien d'un taux satisfaisant en oxygène au niveau sanguin et cellulaire.

.../...

Discussion

- On sait que, pour assurer les rapports entre d'une part les propriétés de l'air respiré et d'autre part les besoins de l'organisme, celui-ci dispose de mécanismes qui assurent la régulation de la respiration pulmonaire et de la circulation. Il existe alors d'étroites relations quantitatives entre débit ventilatoire, débit sanguin et intensité du métabolisme cellulaire. Cependant, c'est volontairement que nous avons centré notre travail sur le versant respiratoire et négligé en particulier les conséquences de la suppression des réflexes sino-carotidiens sur le plan circulatoire.

- Nous n'avons pas étudié les phénomènes d'acclimatation qui pourraient être impliqués en particulier dans nos expériences de longue durée.

- Nous avons volontairement limité notre étude au rat mâle. Il serait évidemment intéressant d'étudier aussi le comportement du rat femelle, compte tenu de sa sensibilité différente au manque d'oxygène.

- Pour ce qui concerne l'appareillage, nous sommes conscients de ses imperfections. En particulier il aurait peut-être été intéressant d'étudier les conséquences d'une arrivée d'air diffuse dans l'enceinte. C'est pour obtenir un apprentissage plus rapide que nous avons utilisé une chambre avec une arrivée d'air concentrée au niveau du levier réponse.

Cependant ce facteur ne nous paraît pas plus important que le rôle du diamètre de la chambre dans la réalisation de l'apprentissage. Nous avons en effet montré pour ce dernier qu'il n'intervient pas dès lors que l'animal peut acquérir le réflexe instrumental.

- Nous n'avons pas non plus contrôlé si un rat en normoxie apprenait à manipuler un levier efficace pour abaisser ou pour élever la pression partielle d'oxygène. Il pourrait être intéressant de le faire pour confirmer ou infirmer nos conclusions concernant les seuils de réaction et les niveaux de régulation.

Projets

Deux points importants sont au centre de la régulation respiratoire (fig. 32)

D'une part le taux d'oxygène sanguin, qui diminue chez le rat dénervé par rapport au rat intact

D'autre part le ou les niveaux du système nerveux central responsables des régulations végétatives et comportementales au manque d'oxygène.

Ces deux points mériteraient d'être précisés au cours de recherches ultérieures.

.../...

1 - Pour le taux d'oxygène sanguin, nous avons fait appel à la littérature. Il serait intéressant de procéder à la mesure systématique du taux d'oxyhémoglobine sur rats intacts et dénervés à l'issue de séances d'apprentissage. La mise en oeuvre de cette technique nécessiterait un protocole compatible, non seulement avec la survie du rat à une série de prises de sang quantitativement importants, mais encore avec la conservation du conditionnement ou alors il faudrait envisager d'adapter notre technique à une autre espèce animale comme le chien.

2 - La deuxième étape serait la recherche, au niveau du système nerveux central de la ou des structures impliquées dans la régulation.

Par ailleurs nous pourrions envisager d'améliorer le mode d'enregistrement de la respiration sur le rat vigile, en utilisant par exemple la mesure des débits ventilatoires par modification d'impédance, grâce à des microélectrodes implantées sur greffons fixés au niveau de la trachée.
Il serait aussi intéressant d'utiliser le CO_2 pour étudier le rôle de celui-ci dans la régulation ventilatoire à l'hypoxie.

Cependant il n'en reste pas moins que ce type de conditionnement est très intéressant par son originalité. En effet l'absence de satiété qui caractérise le besoin en oxygène provoque une grande rapidité dans la réponse et de plus confère à cette régulation instrumentale un caractère inépuisable très particulier et très utile pour l'expérimentateur.
Ainsi ce conditionnement doit pouvoir apporter une aide précieuse dans la connaissance de la régulation respiratoire et peut en outre s'inscrire très avantageusement dans l'étude du conditionnement en général.

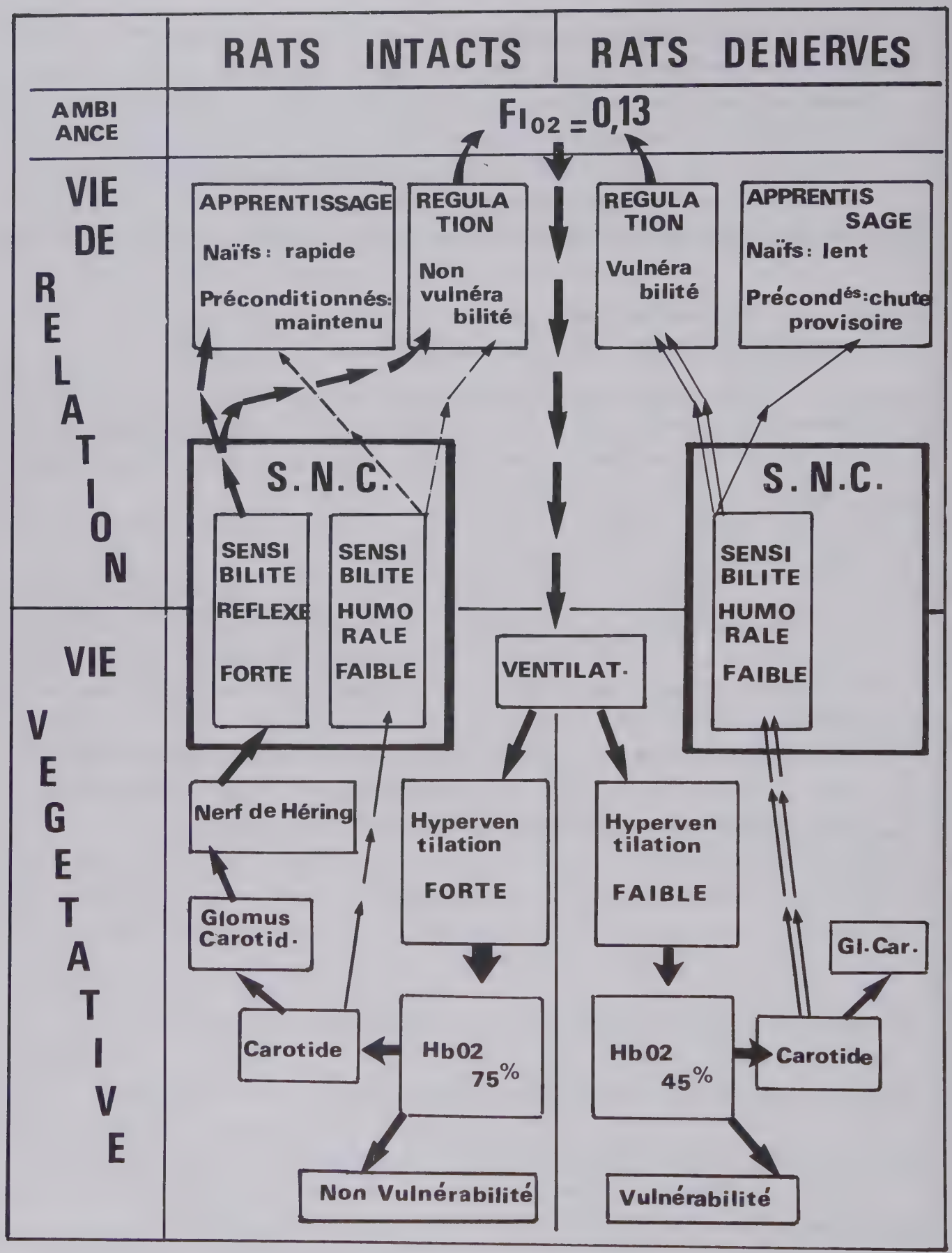

RATS INTACTS
RATS DENERVES
AMBI ANCE
FIO2 = 0,13
VIE DE RELATION
VIE VEGETATIVE
APPRENTISSAGE
Naïfs : rapide
Préconditionnés: maintenu
REGULA TION
Non vulnéra bilité
REGULA TION
Vulnéra bilité
APPRENTIS SAGE
Naïfs : lent
Précondés: chute provisoire
S. N. C.
SENSI BILITE REFLEXE FORTE
SENSI BILITE HUMO RALE FAIBLE
S. N. C.
SENSI BILITE HUMO RALE FAIBLE
VENTILAT.
Nerf de Héring
Glomus Carotid.
Carotide
Hyperven tilation FORTE
Hb02 75%
Non Vulnérabilité
Hyperven tilation FAIBLE
Hb02 45%
Vulnérabilité
Gl. Car.
Carotide

Fig. 32

Figure 32

Ce tableau synoptique à double entrée permet de résumer nos résultats et de donner un aperçu de notre interprétation.
De haut en bas les colonnes horizontales correspondent successivement
à l'ambiance respiratoire
à la vie de relations
à la vie végétative.
La partie gauche du tableau correspond au rat intact.
La partie droite du tableau correspond au rat dénervé.

1) Considérons le rat intact.

La régulation du milieu se fait à $F_{I_{O2}} = 0,13$.

Ce taux d'oxygène provoque au niveau ventilatoire une forte hyperventilation à seuil élevé, qui est responsable d'une charge en oxyhémoglobine de 75% et qui a pour conséquence une non vulnérabilité (résistance jusqu'à une valeur plancher $F_{I_{O2}} = 0,06$).

Le stimulus déficit en oxygène atteint le système nerveux central par 2 voies que nous avons schématisées à partir de la carotide: d'une part une voie humorale directe (le seuil est alors faible) d'autre part une voie réflexe par l'intermédiaire des glomus carotidiens (particulièrement sensibles au manque d'oxygène) et des nerfs de Hering (le seuil est alors élevé).
Conséquences sur le plan comportemental : apprentissage rapide chez les rats naïfs, maintien des performances chez les rats préconditionnés et enfin régulation sans apparition de mortalité pour $F_{I_{O2}} = 0,13$.

2) Le rat dénervé par contre
nous montre, sur un tableau en tous points symétrique au premier que l'ambiance régulée à $F_{I_{O2}} = 0,13$ n'entraîne qu'une faible hyperventilation puisque le seuil chute de $F_{I_{O2}} = 0,14$ à 0,08 et que l'amplitude est diminuée de moitié qu'en conséquence le pourcentage d'oxyhémoglobine chute de 75% à 45%, ce qui rend le rat vulnérable (le conditionnement n'est pas supporté si $F_{I_{O2}}$ chute au-dessous de la valeur plancher de 0,09).

Le stimulus "déficit en oxygène" réflexe par la voie sinocarotidienne étant supprimé, seul subsiste la voie humorale directe à laquelle correspond un seuil faible.

En conséquence, sur le plan comportemental l'apprentissage des rats naïfs est ralenti et les rats préconditionnés présentent une chute des performances.

Cependant la chute n'est que provisoire et le rat dénervé parvient à réguler l'ambiance à une valeur identique à celle du rat intact soit $F_{I_{O2}} = 0,13$.

Il ressort de ce tableau que si au niveau de l'ambiance le rat dénervé régule apparemment comme le rat intact, en fait, au niveau sanguin, il ne dispose alors que d'une trop faible teneur en oxygène, ce qui rend vulnérable.

R E S U M E

Dans le cadre des études de conditionnement opérant, qui mettent en jeu les besoins de l'organisme pour sa survie, un domaine est resté jusque là inexploré : celui du besoin d'oxygène. C'est pourquoi nous avons voulu vérifier si le Rat (mâle) en hypoxie était capable d'apprendre à s'approvisionner en oxygène grâce à un levier réponse.

- Pour cela nous montrons d'abord que le Rat, qui dans les conditions normales n'a pas à rechercher activement son oxygène, puisque celui-ci se trouve "ad libitum" dans son milieu, est capable d'apprendre à rétablir le pourcentage d'oxygène inhalé ($F_{I_{O2}}$) par pression sur un levier si l'expérimentateur en a provoqué la diminution.

- Nous abordons ensuite l'étude des mécanismes impliqués dans ce conditionnement particulier.

I Dans la première partie de notre travail nous mettons en évidence l'apprentissage d'une réponse instrumentale d'échappement à l'hypoxie puis l'utilisation de la réponse apprise par le rat pour la régulation de $F_{I_{O2}}$ dans son atmosphère ambiante.

Les rats, placés dans une chambre de dimensions réduites, sont soumis, dans des conditions normales de pression et de température, à un courant gazeux de débit constant constitué d'un mélange d'oxygène et d'azote. Pendant la durée de chaque séance les variations de $F_{I_{O2}}$ sont contrôlées et enregistrées et la valeur moyenne de $F_{I_{O2}}$ connue par intégration. Toutes précautions sont prises pour nous assurer que le stimulus réel est bien le manque d'oxygène et non un autre stimulus concomittant (olfactif - auditif - visuel).

A. Réponses à des hypoxies "en créneaux".

Les rats sont soumis à une succession d'hypoxies "en créneaux", de niveau, de durée, de nombre, et de périodicité prédéterminés. Ils peuvent rétablir la normoxie ($F_{I_{O2}} = 0,21$) par usage du levier.

.../...

1/ Nous constatons alors que les rats apprennent à presser le levier à condition que les hypoxies soient modérées, c'est-à-dire comprises entre deux valeurs extrêmes : $F_{I_{O2}} = 0,13$ et $F_{I_{O2}} = 0,06$.

a) Il est en effet important de ne pas soumettre les rats à des valeurs de $F_{I_{O2}}$ inférieures à 0,06, car on assiste à ce niveau et en dessous à des manifestations convulsives et toxiques qui viennent perturber le processus fonctionnel de l'apprentissage. Dans un travail préliminaire nous avons d'ailleurs observé que les délais de survie du rat mâle sont considérablement diminués pour $F_{I_{O2}} < 0,06$.

b) D'autre part nous constatons toujours que le rat n'apprend à presser le levier que sous l'effet d'un abaissement de la concentration d'oxygène à un niveau égal ou inférieur à $F_{I_{O2}} = 0,13$. Il en résulte que le seuil de la réponse instrumentale se situe à $F_{I_{O2}} = 0,13$.

2/ L'apprentissage est rapide. C'est ainsi que, par exemple, en 7 à 8 séances, comportant chacune 10 épreuves d'hypoxie à $F_{I_{O2}} = 0,09$, nous obtenons 80 % de réponses qui interrompent l'hypoxie (ce qui constitue le critère d'apprentissage).

3/ Dans ce cas, en fin d'apprentissage, nous observons que le délai de réponse au manque d'oxygène est en moyenne de $25 \pm 3,5$ secondes, temps séparant l'établissement de l'hypoxie et la pression sur le levier.

4/ Ce dernier point est la conséquence de l'absence de mécanisme de mise en réserve ou d'épargne de l'organisme à l'égard de l'oxygène, et cette absence de satiété confère au conditionnement respiratoire un caractère inépuisable très particulier.

B. Réponse à des hypoxies progressives.

Après obtention du critère d'acquisition de la réponse, les rats sont soumis à un programme "en dents de scie". Dans ce cas ils subissent une diminution lente de $F_{I_{O2}}$ de 0,21 à 0,06. La pression sur le levier commande l'arrêt de la décroissance de $F_{I_{O2}}$ et son relèvement temporaire d'une amplitude préréglée (0,16 au maximum, 0,02 au minimum). La diminution de $F_{I_{O2}}$ reprend alors sans délai. Au contraire du programme précédent,

.../...

les incréments de F_{IO2} dépendent ici uniquement des pressions du rat sur le levier et de leur fréquence.

1/ Nous vérifions alors que le passage par le premier programme (créneaux) facilite l'apprentissage du second (dents de scie).

2/ Dans ce cas nous notons que comme précédemment l'animal ne réagit pas tant que F_{IO2} reste supérieur à 0,13. Une expérience de longue durée (2 mois et demi) nous montre que la régulation est telle que le taux moyen d'O_2 réalisé au cours d'une séance expérimentale est indépendant de la valeur du renforcement (amplitude du relèvement provoqué par pression sur le levier).

3/ Nous observons en outre au cours de l'expérience de longue durée, une diminution du nombre relatif d'appuis effectués pendant les périodes où l'ambiance est à $F_{IO2} > 0,13$.

4/ Enfin la mesure des fréquences respiratoires des rats pendant les épreuves nous permet de confronter les réflexes ventilatoires et les réactions comportementales à l'hypoxie. Nous constatons alors que le seuil de la réaction ventilatoire ($F_{IO2} = 0,14$) correspond au seuil de réaction comportementale.

II <u>Dans la deuxième partie de notre travail nous étudions les mécanismes impliqués dans ce type particulier de conditionnement</u>.

Le rôle important des chimiorécepteurs sino-carotidiens dans le processus de régulation respiratoire à l'égard de l'oxygène nous a incité à rechercher dans quelle mesure ceux-ci sont impliqués dans le conditionnement respiratoire opérant. Sur animaux anesthésiés nous avons effectué la dénervation des glomus carotidiens par section chirurgicale des nerfs de Hering et contrôlé alors la disparition de toute commande intéroceptive au manque d'oxygène. Après récupération, les rats dénervés vigiles sont soumis, d'une part au contrôle de leur réponse ventilatoire au manque d'oxygène, et d'autre part aux conditionnements précédemment décrits. Leurs réactions sont comparées à celles de rats témoins soumis aux mêmes conditions expérimentales.

A. <u>Sur le plan comportemental, nous constatons quatre faits principaux</u> :

1. Les rats naïfs dénervés apprennent plus difficilement et plus lentement que les rats témoins. Par exemple pour des réponses à des hypoxies

.../...

de $F_{I_{O2}}$ = 0,09 (créneaux), le critère d'apprentissage est obtenu en 109 ± 9 épreuves chez les rats dénervés, contre 72 ± 8 épreuves chez les rats intacts.

2. Les rats préconditionnés présentent, après dénervation, une chute partielle de leur performance (elle tombe à 55 %) qui peut être intégralement compensée par un deuxième apprentissage.

3. En hypoxie progressive le seuil moyen de réaction n'est pas modifié par la dénervation.

4. Mais les rats dénervés sont rendus plus vulnérables que les rats intacts, lorsqu'ils sont soumis à des conditions rigoureuses, ils ne supportent pas des taux de $F_{I_{O2}}$ inférieurs à 0,09.

B. Sur le plan neurovégétatif

1. La dénervation provoque chez le rat une diminution grave et définitive des réflexes d'hyperventilation consécutifs à l'hypoxie : le seuil de réaction ventilatoire passe de $F_{I_{O2}}$ = 0,14 chez le rat intact à $F_{I_{O2}}$ = 0,08 chez le rat dénervé et l'amplitude de la réponse maximale est diminuée de moitié.

2. L'espérience précédente montre que le manque d'oxygène agit sur les centres régulateurs respiratoires, où se fait l'intégration des sensations du "déficit" en oxygène, de deux façons différentes :

   a) par l'intermédiaire du réflexe sino-carotidien, de façon précoce, c'est-à-dire pour des valeurs relativement élevées de F_{IO2} (comprises entre 0,14 et 0,08).

   b) par voie humorale directe, de façon terdive et atténuée, pour des valeurs plus faibles de $F_{I_{O2}}$ (inférieures à 0,08).

3. AGADZHANIAN et al (1972) ont montré que la dénervation des glomus carotidiens provoque, conséquence évidente de l'insuffisance res-

.../...

piratoire, une diminution importante de la saturation sanguine en oxygène, telle que, par exemple, la saturation en oxyhémoglobine pour $F_{I_{O2}}$ = 0,13 passe de 75 % pour des rats intacts à 45 % pour des rats dénervés.

4. la plus grande vulnérabilité des rats dénervés par rapport aux rats intacts est, à notre avis, une conséquence directe du phénomène précédent.

C. Interprétation et hypothèse.

1. La perception du manque d'oxygène, qui détermine le comportement instrumental, ne dépend pas essentiellement de sensations proprioceptives périphériques d'origine thoracique ou pulmonaire, puisque l'abaissement du seuil d'hyperventilation à l'égard de l'hypoxie n'entraine pas une modification définitive du niveau de $F_{I_{O2}}$ rétabli.

2. Les informations par lesquelles le rat détecte le manque d'oxygène et qui lui permettent d'ajuster son comportement instrumental lui parviennent grâce aux deux mécanismes précédemment décrits : la voie nerveuse sino-carotidienne, et la voie sanguine directe.

3. L'étude des modalités d'apprentissage montre :

   a) que l'animal intact utilise la voie réflexe sino-carotidienne, puisque la dénervation entraine temporairement la perte du conditionnement.

   b) qu'il peut aussi, en l'absence de la voie sino-carotidienne, utiliser la voie humorale directe puisqu'il est capable d'effectuer un nouvel apprentissage.

4. A l'occasion du processus de régulation effectué après l'apprentissage, la constatation, a priori paradoxale, d'un niveau de $F_{I_{O2}}$ identique tant chez les rats dénervés que chez les rats intacts, peut s'expliquer de la façon suivante : lorsque les rats opérés réagissent à un certain $F_{I_{O2}}$, leurs centres régulateurs sont prévenus par ce que,

.../...

du fait de leur insuffisance ventilatoire, la saturation en oxygène sanguin (qui est le stimulus physiologique) est inférieure à celle des rats intacts.

En réalité chez le rat dénervé, l'abaissement du seuil de réaction au manque d'oxygène est compensée par la diminution de la saturation de son sang en oxygène.

Conclusion

1. Le rat dénervé a perdu un important moyen de défense de son homéostasie en oxygène contre les modifications du milieu extérieur, car ce qui compte en définitive dans le domaine de la régulation respiratoire c'est le maintien d'un taux satisfaisant en oxygène au niveau sanguin et cellulaire.

2. L'hypothèse à laquelle conduit notre travail mériterait cependant d'être vérifiée.
   Pour cela il faudrait envisager :

   a) - la mesure systématique du taux d'oxyhémoglobine sur rats intacts et dénervés à l'issue de séances, après acquisition de l'apprentissage. La mise en oeuvre de cette technique nécessiterait un protocole compatible, non seulement avec la survie du rat à une série de prises de sang quantitativement importantes mais encore avec la conservation du conditionnement. Ou alors il faudrait envisager d'adapter notre technique à une autre espèce animale, comme le chien.

   b) -L'amélioration du mode d'enregistrement de la respiration sur rat vigile, en utilisant par exemple la mesure des débits ventilatoires par modification d'impédance, grâce à des micro-électrodes implantées sur greffons fixés au niveau de la trachée.

   c) -D'autre part une étude électrophysiologique au niveau central (probablement réticulaire mésencéphalique), là encore chez le

.../...

rat intact ou dénervé, permettrait de préciser le ou les niveaux de régulation.

3. Si l'utilisation de cette méthode originale peut permettre d'approfondir les connaissances concernant la régulation respiratoire (étude des facteurs d'acquisition ou d'extinction, rôle de certaines structures dans la perception du manque d'oxygène), elle peut aussi s'inscrire dans l'étude du conditionnement animal en général.

B I B L I O G R A P H I E

ADOLPH, E.F., NABERSCHNIG, A. et ORCHARD, D.P. (1961)
Ventilation of lungs in deeply hypothermic rats
J. Appl. Physiol., 16, 819 - 826

AGADZHANIAN, N.A. et OUSAKOVA, N.A. (1971)
Influence de l'hypoxie grave sur l'organisme des animaux dont les zones du sinus carotidien ont été insensibilisées (en russe)
Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 198, 236 - 239

AGADZHANIAN, N.A. VORONIN, G.P. ELFINOV, A.S. (1972)
Influence de l'entrainement en chambre de pression sur les réflexes conditionnés moteurs en chaine. (en russe)
Zh. Wyssh. New Deiat. Pavolv. 22, 37, 45

ALTAND, P.D., BRUBACH, H.F., PARKER, M.G., et HIGHMAN, B. - (1967)
Blood gases and acid-base values of unanesthetized rats exposed to hypoxia
Amer. J. Physiol., 212, 142 - 148.

ANNAU,Z, et WEINSTEIN, S.A. (1967) Hypothalamic self - stimulation : interaction of hypoxia and stimulus intensity - Life Sci., 6, 1355 - 1360.

BAKERS, J.H.C.M., et TENNEY, S.M. (1970)
The perception of Some sensations associated with breathing
Resp. Physiol. 10, 85.

BARER, GR - EDWARDS, C. JOLLY. A.J. (1972).
Changes in the ventilatory response to hypoxia and carotid body size in chronically hypoxia rats.
J. Physiol. (Londres) 221, 27 P 28 P.

BERNARD, Cl 1878
Leçons sur les phénomènes de la vie commune aux animaux et aux végétaux.
Baillère et Fils, Paris.

BJURSTEDT, H.A.G. (1946) Interaction of centrogenic and chemoreflex control of breathing during oxygen deficiency at rest.
Acta Physiol. Scandinav, 12, suppl. 38, 1-88.

.../...

.../...

BONVALLET, M. et HUGELIN, A. (1961)
Influence de la formation réticulaire et du cortex cérébral sur l'excitabilité motrice au cours de l'hypoxie.
EEG. Clin. Neurophysio., 13, 270 - 284.

BOUVEROT, P., PUCCINELLI, R., FLANDROIS, R. et VAUZELLE, A. (1963)
Effets respiratoires de la section chronique des nerfs de Hering chez le chien éveillé.
C.R. Soc. Biol., 157, 2045-2048.

BOUVEROT, P., FLANDROIS, R., PUCCINELLI R. et DEJOURS, P. (1965)
Etude du rôle des chémorécepteurs artériels dans la régulation de la respiration pulmonaire chez le chien éveillé.
Arch. int. Pharmacodyn., 157, 253-271.

BOUVEROT, P. et CRANCE, J.P. (1968)
Le contrôle chémoréflexe de la ventilation.
Bull. Physiol. Pathol. Resp. Fr., 4, 443-461.

BRIERLEY, J.B., FREELAND, S.A., et NICHOLSON, A.N., (1970)
Behavioural study of brain damage following profound hypoxia
J. Physiol. B.B. 211, 48 P 49 P

BUNCH, M.E. (1952)
The effect of pre and post natal anoxia upon learning and memory ability at maturit
Science 116, 517.

CANNON WB (1929)
Organisation for physiological homeostasis
Physiol. Rev. 9 399 - 431.

CHAMBERS, A.H., BREWER, G., DAVENPORT, H.W. et GOLDSMITH, S. (1947)
The respiratory responses to anoxemia of the normal unanesthetized dog and their causes
Amer. J. Physiol. 158, 392-405

.../...

COLINET-LAGNEAUX, D., TROQUET, J. et HERMANN-GEDANG, I. (1966a)
Contrôle par épreuve au cyanure de potassium de la chémodénervation d'origine calciphylactique chez le rat
C.R. Soc. Biol., 160, 2214-2218.

COLINET-LAGNEAUX, D., DUMOULIN, J., DEHENEFFE, J. et TROQUET, J. (1966b)
Aspects mécaniques de la ventilation chez le rat normal.
Influence de l'O_2 pur et de l'administration intraveineuse de KCN.
J. Physiol. Paris, 58, 501.

COLINET-LAGNEAUX, D., HERMANN-GEDANG, I. et TROQUET, J. (1967)
Réponses ventilatoires à l'hypoxie et la l'hyperoxie transitoires chez le rat
J. Physiol. Paris, 59 (n° 4 bis) - 381

COMROE, J.H. (1939)
The location and function of the chemoreceptors of the aorta
Amer J. Physiol., 127, 176-191.

COMROE, J.H. Jr et MORTIMER, L. (1964)
The respiratory and cardiovascular responses of temporally separated aortic and carotid bodies to cyanide, nicotine, phenylguanide and serotonin
J. Pharm. exptl. Therap., 146, 33-41

COMROE, J.H., Jr (1967)
Physiologie de la respiration (traduction par J. GONTIER).
Masson et Cie PARIS

CRAIG, A.B., ROCHESTER, M.D. (1967).
Underwater swimming and loss of consciousness
J. Am. Med. Assoc., 176, 255-258

DALTON, A.J. JONES, B.F., PETERS, V.B., et MITCHELL, E.R., (1945)
Organ changes in rats exposed repeatedly to lowcred oxygen tension with reduced barometric pressure.
J. Nat. Cancer Inst., 6, 161 - 185

DAUTREBANDE, L. (1939) Livro de Ho-menagen aos Professores Alraore Miguel Ozoriode Almeida, Rio de Janeiro, Brasil.

.../...

DAVENPORT, H.W. BREWER,G., CHAMBERS,A.H. et GOLDSCHMIDT,S. (1947).
The respiratory responses to anoxemia of unanesthetized dogs with chronically denervated aortic and carotid chemoreceptors and their causes.
Amer. J. Physiol., 148, 406-416

DECHARNEUX, G. (1934)
L'influence de l'altitude sur la respiration de deux chiens privés de leurs sinus carotidiens.
C.R. Soc. B. Biol., 116, 352-353.

DEJOURS, P. (1962)
Chemoreflexes in breathing
Physiol. Rev. 42, 335-358

DEJOURS, P. (1963)
Respiration (Vol III) p. 7 à 246 dans : Physiologie par Charles KAYSER Flamarion, PARIS

GEMMILL, C.L. et REEVES, D.L. (1933)
The effect of anoxemia in normal dogs before and after denervation of the carotid sinuses.
Amer. J. Physiol., 105, 487-495

GERNANDT, B.E. (1946)
A study of the respiratory reflexes elicited from the aortic and carotid bodies
Acta physiol. Scandinav., 11, suppl. 35, 1-80

GILFILLAN, R.S., CUTHBERTSON, E.M., HANSEN,J.T. et PACE,N. (1967)
Surgical excision of the canine carotid bodies and denervation of the aortic bodies
J. Surg. Res. USA., 7, 457-463

GIURGEA, C., LEFEVRE, D., LESCRENIER, C., et DAVID-REMACLE, M., (1971)
Pharmacological protection against hypoxia induced amnesia in rats.
Psychopharmacologia. 20,160-168.

GIURGEA, C et MOURAVIEFF-LESUISSE, F. (1972)
Effet facilitateur du Piracétam sur un apprentissage répétitif chez le rat.
J. Pharmacol. Paris, 3, 17-30.

GRANDJEAN, E. (1948) Phsyiologie du climat de la montagne.
J. Physiol. Paris, 40, 51 A-96 A.

.../...

GRANDPIERRE, R., BOUVEROT, P., FLANDROIS, R. et LEITNER, L.H. (1968).
A propos de la part respective des chémorécepteurs artériels dans la régulation réflexe de la ventilation.
C.R. Soc. Biol. 156, 301 - 304.

GROGNOT, P., (1949)
Variations de l'aspect histologique du cortex cérébral d'animaux ayant subi des syncopes d'altitude.
Med. Aéronaut., 4, 27-32.

GUZ, A., NOBLE, M.I.M., WIDDICOMBE, J.G., TRENCHARD, D et MUSHIN, W.W. (1966)
Peripheral chemoreceptor block in man.
Resp. Physiol. 1, 38-40.

HAGER, H., HIRSCHBERGER, M.D.W. et SCHOLZ, W.M.D. (1960).
Electron microscopic changes in brain tissue of syrian hamsters following acute hypoxia
Aerosp. Med. 31, 379-387.

HANTZ, C. et RANNAUD J. (1969)
Taux de survie de rats non anesthésiés soumis à différents degrés d'hypoxie.
C.R. Soc. Biol., 163, 2043-2051.

HANTZ,C. (1972).
Apprentissage d'un comportement de régulation de l'ambiance respiratoire chez le rat I - Etude sur le rat mâle intact
J.Physiol. , Paris 64, 343-354
II - Etude sur le rat mâle privé de ses chimiorécepteurs carotidiens
J. Physiol., Paris, 64, 671-684

HAYES, K.J. (1953)
Anoxic and convulsive amnesia in rats
J. comp. physiol. psychol., 46, 216-217

HEYMANS, L, BOUCKAERT, J.J. et DAUTREBANDE, L. (1930)
Sinus carotidien et réflexes respiratoire II - Influences respiratoires réflexes de l'acidose, de l'alcalose, de l'anhydride carbonique, de l'ion hydrogène et de l'anoxémie. Sinus carotidien et échanges respiratoires dans les poumons et au delà des poumons.
Arch. int. Pharm. Thérapie, 39, 400-450

HIGHMANN, B.M.D., ALTLAND, P.D. (1949)
Acclimatization response and pathologic changes in rats at an altitude of 25,000 feet.
Arch. Path. 48, 503 - 515

HUGELIN, A., BONVALLET, M et DELL, P. (1959)
Activation réticulaire et corticale d'origine chémoréceptive au cours de l'hypoxie
EEG Clin. Neurophysiol. 11, 325-340

IOSELIANI, K.K., (1967)
Haut degré d'activité mentale chez l'homme soumis à l'hypoxie
Voenno Med. Zh. 10, 83-86

JENSEN, A.V., BECKER, R.F. et WINDLE, W.F. (1948)
Changes in brain structure and memory after intermittent exposure to simulated altitude of 30.000 feet
Arch. Neurol. Psychiat. 60, 221-239

JONES,E.S., MAEGRAITH, B.G. et SCULTHORPE, H.H., (1950)
Pathological processes in disease II Blood of the albinos rat : approximate physiochemical description.
Ann. Trop. Med. Parasit., 44, 168-186.

KOCHERGA, D.O., (1966)
Mécanisme d'influence du cortex cérébral sur les mouvements respiratoires.
Fiziol. Zh. Ukrajin. R.S.R., 12, 661-668

KONZA, E.A. (1971)
Action de la déafférentation des chémorécepteurs artériels sur les réponses respiratoires du rat. (en russe)
Fiziol. Zh. S.S.R. I.M. Sechenova, 57, 1774

LE MAGNEN,J., DUGAS du VILLARD, X, HANTZ, C, et MAC LEOD, P, (1971)
Mise en évidence d'une régulation respiratoire comportementale chez le rat
C.R. Acad. Sci. Paris, 272, 440- 443.

LUFT, U.C., (1965)
Aviation physiology - The effects of altitude
Hanbook of respiration American Physiological Society - Washington 2, 1099 - 1145

MADARASZ,I., MARGIT VICSAY, TAKACS, O et., OBAL F., (1965 a)
Reflex responses to hypoxia of young animals (conditionned response, rat,dog)
Acta physiol. Acad. Sci. Hung. 26 (suppl), 6.

MADARASZ,I., OBAL, F., VICSAY, M. et TAKACS, O. (1965b)
Analysis of the vegetative and EEG responses to hypoxia
Acta phys.Acad. Sci. Hung 28 (suppl), 6

MALMEJAC, J, et PLANE,P. (1951)
Activité corticale et déficit en oxygène. Etude à l'aide du réflexe conditionnel
CR. Soc. Biol., 145, 1136-1138

MALMEJAC, J. et PLANE, P., et BOGAERT, E. (1954)
Influence de l'anoxie et de l'ischémie sur les fonctions nerveuses supérieures.
Etude expérimentale, chez le chien, à l'aide du réflexe salivaire conditionnel.
Bull. Acad. Roy. Med. Belg., 19, 11 - 25

METZ, B. (1949)
III Effect of low barometric pressure on the brain of five vertebrates
Fed. Proc. 8, 109

MITCHELL , W.G. et HITCHCOCK, F.A. (1956)
Influence of decreased ambiant oxygen on susceptibility of rats to audiogenic seizures
Amer. J. Physiol., 186, 571-572

MORRISON, L.R. (1946)
Histopathologic effect of anoxia on the central nervous system
Arch. Neurol. Psychiat., 55, 1 - 34

MOYER, C.A. et BEECHER, H.K. (1942)
Central stimulation of respiration during hypoxia
Amer. J. Physiol. 136, 13-21.

NICHOLSON, A.N, FREELAND, S.A. et BRIERLEY, J.B. (1970)
A behavioural and neuropathological study of the sequelae of profound hypoxia
Brain research, 22, 327- 345

.../...

OBAL,F. et VISCAY, M, (1962)
The role of the nervous systems in the adaptation of oxygen consumption to hypoxia
Acta. Physiol. Acad. Sci. Hungaricae, 22 (Suppl), 8

OBAL,F., (1966)
The fundamentals of the central nervous control of vegetative homeostasis
Acta. Physiol. Acad. Sci. Hungaricae, 30, 15-29

RANSMEIER, R.E., et GERARD, R.W. (1954)
Effects of temperature, convulsion and metabolic factors on rodent memory and EEG
A mer. J. Physiol. 179, 663-664

RICHARDSON, J.W (1954)
Effects of neonatal anoxia on maze learning in rats
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 86, 341-343

RICHELLE M. (1966)
Le conditionnement opérant
Delachaux et Niestlé, Neufchatel - Suisse édit.

SARA, S.J. et LEFEVRE, D. (1972)
Hypoxia induced amnesia in one trial learning and pharmacological protection by Piracetam
Psychopharmacologia, 25, 32-40

SEITZ, C.P. et KELLER (1940)
Oxygen deprivation and conditioning in the white rat. I the effect of deprivation upon the lever pressing response.
J. Aviat. Med., 11, 210 - 213.

SEVERINGHAYS, J.W., et CARCELEN, A.B. (1964)
Cerebrospinal fluid in man native to high altitude.
J. Appl. Physiol., 19, 319-321.

SHOCK, N.W. et SCOW (1942) The effect on learning of repeated exposures to lowered oxygen tension of the inspired air.
J. Comp. Phychol., 34, 55-63.

.../...

SØRENSEN, S.C. (1971)
The chemical control of ventilation
Acta Physiol. Scand. sup. 361

STRUMZA, M.V. (1962)
Choix d'une atmosphère artificielle
J. Physiol. Paris 54, 77-152.

SUCH, G., VISCAY, M.S., SZABO, E.P., BENEDEK. G et OBAL, F. (1971)
Biochemical changes associated with conditioned reflexes established upon hypoxia
Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 40, 381-386.

SWINYARD E.A. (1965)
Noxious gases and vapors. in. "The Pharmacological bases of therapeutics"
3é éd. GOODMAN, L.S. et GILMAN, A. The Macmillan Company. New-York.

THOMPSON, R, et PRYER,RS, (1956)
The effect of anoxia on the retention of a discrimination habit.
J. Comp. Physiol. Psychol., 49, 297-300.

THOMPSON,R, (1957)
The comparative effects of ECS and anoxia on memory
J. Comp. Physiol. Psychol., 50, 397-400.

TIMIRAS, P.S. (1965)
High altitude studies in : Methods of animal experimentation
Academic Press New-York, 2, 333-370.

TOPORKOVA, L.A. (1959)
Réflexes conditionnés de 2e ordre sur le chat. (en russe).
Biul. Eksper. Biol.i.Med., 47, 145.

TRIBUKAIT, B., (1963)
Arterielle O_2 Hb Sättingung und alveolarer CO_2 - und O_2 - Druck der Ratte
bei Aufenthalt in 2000 - 7000 m Höhe.
Acta Physiol. Scand., 58, 90-98.

.../...

TUNE, GS, (1964)
Psychological effects of hypoxia : review of certain literature from the period 1950 to 1963.
Percept. motor Skills, 19, 551-562.

VACHER, J.M. et MILLER, A.T. (1968)
Altitude acclimatization : Its effect on hypoxia - induced performance decrements.
Psychopharmacologia. 12, 250-257.

VAN LIERE, E.J. et STICKEY, J.C. (1963).
Hypoxia - Univ. Chicago Press. Chicago.

VAN SOMMERS, P,. (1963a)
Carbon dioxide escape and avoidance behavior in the brown rat
J. Comp. Physiol. Psychol., 56, 584-589.

VAN SOMMERS, P, (1963b)
Air motivated behavior in the turtle
J. Comp. Physiol. Psychol., 56, 590 - 596.

VISCAY, M. BENEDEK, G. CSIZMADIA, A., et OBAL, F. (1966)
Reflex responses to hypoxia in guinea pigs of different ages.
Acta Physiol. Acad. Sci. hung. 29, 429-430.

WATT, J.G. DUMKE, P.R. et COMROE, J.H. Jr (1943)
Effects of inhalations of 100 per cent and 14 per cent oxygen upon respiration of unanesthetized dogs before and after chemoreceptor denervation.
Amer. J. Physiol. 138, 610-617.

WEIL. J.V. BYRNE - QUINN, E., SODAL, I.D., GROVER, R.F. et FILLEY, G.F. (1969)
Hypoxic ventilatory drive in normal man.
Clin. Res. 17, 420.

WEINSTEIN, S.A. (1963) O_2 and CO_2 as reinforcers in Conditioning
Fed. Proc., 22, 222.

WEINSTEIN, S.A. (1964).
Behavioral techniques in the evaluation of chemical and sensory stimuli in the regulation of respiration
Doctoral Dissertation. Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health

.../...

WEINSTEIN, S.A. RILEY, R.L., (1965)
The effect of hypoxia and renal carbonic anhydrase inhibition upon learned escape from CO_2
Fed. Proc., 24, 272.

WEINSTEIN, S.A., (1966)
The effect of hypoxia upon learned escape from carbon dioxide
Psychom. Sci., 6, 91-92

WEINSTEIN, S., ANNAU, Z., et RILEY RL. (1967)
The effects of hypoxia and hypercapnia on behavior elicited by electical stimulation of the hypothalamus.
Fed. Proc., 26, 665.

WEINSTEIN, S., ANNAU, Z., et RILEY, RL (1968)
Conditioned suppression of hypothalamic self stimulation bases on low oxygen levels
Fed. Proc. 27, 283

WEINSTEIN, S.A., BROMBERGER - BARNEA, B. (1969)
Hypoxia : effects on schedules of reinforcement.
Fed. Proc. 28, 594

WHAYNE, T.F., SEVERINGHAUS, J.W. (1968)
Experimental hypoxia pulmonary edema in the rat
J. Appl. Physiol. 25, 729-732

WOOLLEY, D.E. SILVA, A.J. et TIMIRAS, P.S. (1963)
Alterations in electrical activity of the prepyriform cortex during short term altitude exposure
Physiologist., 6, 299.

ACADÉMIE DE PARIS

UNIVERSITÉ DE PARIS VI

4, Place Jussieu - 75230 PARIS-CEDEX 05

SERVICE DE LA SCOLARITE

Bureau des Enseignements du 3e cycle

TÉLÉPHONE : 336-25-25 - 325-12-21

PERMIS D'IMPRIMER

DOCTORAT : D'ETAT

THESE DE : SCIENCES NATURELLES

NOM : Monsieur HANTZ

Prénoms : Charles ,René

né le 3 Avril 1928 à Rabat ~~xxxxxx~~ Maroc

1ère THESE : " Apprentissage d'un comportement de régulation de l'ambiance respiratoire chez le Rat mâle.

2e THESE (Propositions faites par l'Université) :

PRESIDENT.Mme.ALBE-FESSARD
EXAMINATEURS.MM.GALIFRET
BUSER
LE MAGNEN

ACADEMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ
PARIS VI

Vu et Approuvé

PARIS, le 12 Juillet 1973

Le Président

de l'Université de PARIS VI